

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153304_0084

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1903

THÈSE

N°

34

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 19 novembre 1903, à 1 heure

PAR

Firmin JOUVE

Né à St-Julien-Chapteuil (Haute-Loire), le 21 avril 1876 .

Ancien interne de la consultation à l'hôpital de l'Institut Pasteur

Ancien externe des hôpitaux de Paris

LES HÉMORRHAGIES DANS LA DIPHTÉRIE

Président : M. CHANTEMESSE, professeur

*Juges : MM. RAYMOND et BUDIN, professeurs
DUPRÉ, agrégé.*

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses
parties de l'enseignement médical*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

H. JOUVE

15, rue Racine, 15

1903

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.....		M. DEBOVE.
Professeurs.....		MM.
Anatomie.....		P. POIRIER
Physiologie.....		Ch. RICHET.
Physique médicale.....		GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale.....		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....		BOUCHARD
Pathologie médicale.....		HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.....		BRISSAUD.
Anatomie pathologique.....		LANNELONGUE
Histologie.....		CORNIL.
Opérations et appareils.....		MATHIASDUVAL
Pharmacologie et matière médicale.....		BERGER.
Thérapeutique.....		POUCHET.
Hygiène.....		GILBERT.
Médecine légale.....		PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		BROUARDEL
Pathologie expérimentale et comparée.....		DEJERINE.
		CHANTEMESSE.
		HAYEM.
		DIEULAFOY.
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
Clinique médicale.....		
Maladie des enfants.....		GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....		JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux.....		RAYMOND
		TERRIER.
Clinique chirurgicale.....		DUPLAY.
		LE DENTU.
		TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.....		DE LAPPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		GUYON.
Clinique d'accouchements.....		BUDIN.
Clinique gynécologique.....		PINARD.
Clinique chirurgicale infantile.....		POZZI.
		KIRMISSON.
Agrégés en exercice.		
MM.		
ACHARD	FAURE	LEGUEU
AUVRAY	GILLES DE LA	LEPAGE
BESANCON	TOURETTE	MARION
BONNAIRE	GOSSET	MAUCLAIRE
BROCA (Aug.).	GOUGET	MERY
BROCA (André)	GUILART	POTOCKI
CHASSEVANT	HARTMANN	REMY
CUNEO	JEANSELME	RENON
DEMELIN	LANGLOIS	RICHAUD
DESGREZ	LAUNOIS	RIEFFEL (chef.
DUPRE	LEGREY	des travaux anat.)
		TEISSIER
		THIERY
		THIROLOIX
		THOINOT
		VAQUEZ
		WALLICH
		WALTHER
		WIDAL
		WURTZ

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A la mémoire de :

Monsieur le Docteur RENDU. — *Necker* (Médecine).

STAGE

Monsieur le Docteur LABADIE-LAGRAVE.

La Charité (Médecine).

EXTERNAT

Monsieur le Docteur RICHARDIÈRE

Enfants-Malades.

EXTERNAT

Monsieur le Docteur CAMPENON

La Charité (Chirurgie).

EXTERNAT

Monsieur le Docteur BRUHL. — *Beaujon* (Médecine).

EXTERNAT

Monsieur le Professeur DÉJERINE

La Salpêtrière (Maladies nerveuses).

EXTERNAT

Monsieur le Docteur BAR

Accouchements (Maternité de Saint-Antoine).

Monsieur le Docteur BRINDEAU

Accouchements (Maternité de Saint-Antoine).

Monsieur le Docteur TUFFIER

Beaujon (Chirurgie).

Messieurs les Docteurs Louis MARTIN et VEILLON
(Maladies contagieuses).

INTERNAT DE LA CONSULTATION

DE L'HOPITAL DE L'INSTITUT PASTEUR 1901-1902-1903.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHANTEMESSE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine.
Inspecteur général adjoint des Services Sanitaires.
Officier de la Légion d'Honneur.

*Qu'il veuille bien agréer l'expression de
notre respectueuse reconnaissance pour la
grande bienveillance qu'il nous a toujours
témoignée et pour l'honneur qu'il nous a
fait d'accepter la présidence de notre thèse.*

Au moment de terminer nos études médicales, nous sommes heureux d'adresser à tous nos maîtres la sincère expression de notre gratitude. Envers nos maîtres de l'Institut Pasteur, nous avons contracté de lourdes dettes de reconnaissance. C'est pour nous un devoir bien doux de remercier tout particulièrement Monsieur le docteur Louis Martin, notre chef immédiat de l'hôpital Pasteur pendant plus de deux ans, qui nous guida pas à pas dans nos études et qui nous donna si souvent des preuves de son inaltérable bienveillance.

Nous tenons aussi à adresser nos meilleurs sentiments de reconnaissance à Monsieur le docteur Roux, l'illustre Maître, pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé; à MM. les docteurs Metchnikoff et Lesage qui n'ont cessé de nous ménager leurs conseils et leur appui.

Que tous nos maîtres dans les hôpitaux de Paris, reçoivent ici nos sincères remerciements : ce sont eux qui nous ont révélé les secrets de la clinique ; et, dans la voie de la pratique où nous sommes sur le

point d'entrer, nous les prendrons pour guides, nous rappelant toujours les savantes leçons qu'ils nous ont données.

Nous n'avons garde d'oublier nos amis du laboratoire de Monsieur le Docteur Martin, les docteurs Momont, Loiseau qui voulurent bien y guider nos timides essais bactériologiques, le docteur Girard qui fut pour nous un camarade autant qu'un maître et qui nous a été un guide précieux dans l'élaboration de ce travail ; enfin nos excellents collègues, Maire et Lemarquand, dont nous avons largement mis à profit, pour notre bibliographie étrangère, le talent de fins traducteurs.

Les hémorragies dans la diphtérie

INTRODUCTION

Parmi les angines diphtériques malignes, la forme hémorrhagique est, de l'avis de tous les auteurs, celle qui se termine le plus fatalement par la mort. Les médecins de l'antiquité, alors que la diphtérie ne constituait pas encore une entité morbide spéciale, ont toujours été frappés par la malignité de certaines angines. Arétée de Cappadoce en a signalé les accidents terribles et nous en a laissé la description. Dans les temps modernes, nous relevons les redoutables épidémies de Cologne et d'Augsbourg, en 1555, qui furent marquées par des formes d'angines que Jean Wiens qualifia d' « Angines pestilentielles ».

Parmi elles, il ne manqua pas d'en remarquer qui présentaient plus spécialement le symptôme hémorrhagie. Un peu plus tard Miguel Heredia nota des paralysies du voile du palais, du pharynx, des membres réservant le plus fâcheux pronostic aux angines au cours desquelles se produisaient des hémor-

rhagies : « *Malignam significationem præbet sanguis stillans a naribus* ».

En 1778, Michaelis, après Deslandes, établit une distinction bien nette entre deux variétés cliniques d'angines : Dans la première les plaques pseudo-membraneuses restaient blanches ; c'étaient des formes bénignes ; la deuxième était caractérisée par des fausses membranes noirâtres, se putréfiant rapidement et constituant une forme dans laquelle les symptômes adynamiques prédominaient, accompagnés souvent d'accidents cardiaques et d'hémorrhagies.

Mais jusqu'en 1826-1828 on n'admettait pas la spécificité de ces angines. Ce fut Bretonneau qui, à cette époque, dans son « traité de la diphtérie » établit la notion de l'identité des angines des anciens et de l'angine diphtérique, la notion de l'identité du croup et de l'angine et la notion de la spécificité de la maladie.

Pendant les épidémies mémorables de 1826-1828, les faits s'accumulèrent et à mesure qu'on les étudiait de plus près dans leurs détails et qu'on les envisageait de plus haut dans leur ensemble, on arriva à cette conception, qu'au-dessus de toutes les manifestations locales et générales, il existait un principe, une vaste entité morbide les dominant et les tenant, pour ainsi dire, sous sa dépendance.

Trousseau vulgarisa les idées de son maître, et démontra que le lien qui unissait tous ces cas de diphtérie était l'infection : « Déliez-vous, disait-il,

des angines malignes, car elles empoisonnent les malades qu'elles ne peuvent étouffer ». C'était nettement entrevoir le problème de la toxine microbienne qui ne fut posé et ne s'éclaira qu'après l'arrivée de Pasteur. La diphtérie devint la diphtérie, c'est-à-dire, non plus seulement une inflammation, mais une maladie spécifique due à un empoisonnement.

C'est à la lumière de cette notion qu'on put dès lors expliquer les multiples accidents qui peuvent survenir dans le cours des diphtéries.

Avec Klebs, Loeffler, Behring et Kitasato l'étude de la diphtérie entra dans une nouvelle phase.

Les premiers découvrirent le micro-organisme spécifique, cause première de la maladie ; les seconds, la toxine secrétée par le bacille. A nos maîtres, Roux et Yersin, revient le mérite d'avoir étudié cette toxine et d'en avoir fait connaître les propriétés. Behring trouva l'antitoxine diphtérique et Roux, par l'heureuse application qu'il fit de cette découverte, la fit entrer dans le domaine de la thérapeutique.

Mais bientôt on s'aperçut que dans certains cas, le bienfaisant sérum est moins efficace. Je ne parle pas ici de ces malades amenés au médecin à la dernière extrémité, alors que les fausses membranes ont envahi les voies respiratoires et chez lesquels le tubage même où la trachéotomie restent sans effet ; il est évident que l'enfant aura succombé à l'asphyxie mécanique avant que le sérum n'ait eu le temps

d'agir. Nous avons surtout en vue ces cas, peu nombreux heureusement, où la toxine microbienne, grâce à l'extrême virulence acquise par le bacille, donne naissance à une forme grave, avec symptômes généraux violents, caractérisée par une angine putride, des accidents cardiaques, des paralysies, une vaso-dilatation générale capable de provoquer des hémorrhagies de la peau, des muqueuses et des organes internes.

Nous verrons dans le chapitre spécial que nous consacrons à l'étiologie et à la pathogénie que la raison de l'impuissance du sérum réside dans l'impossibilité où il est d'effacer des lésions déjà accomplies.

La plupart du temps en effet, à l'hôpital comme aussi dans la clientèle privée, le malade est amené au moment où l'effet du poison diphtérique a déjà retenti fâcheusement dans toute l'économie, frappant les organes de dégénérescence et accomplissant ainsi des ravages irréparables.

Nous y verrons aussi que c'est surtout dans les diphtéries où le bacille spécifique est associé à d'autres microbes pathogènes, notamment le streptocoque, que sa virulence est la plus grande, en même temps que s'exalte celle des autres cocci associés ; et enfin que c'est presque toujours dans ces sortes d'angines à associations microbiennes que nous rencontrons les hémorrhagies qui caractérisent la forme diphtérique qui fait l'objet de ce travail.

SYMPTOMATOLOGIE

Si l'on considère l'évolution des diphtéries malignes, on les voit toujours présenter divers ordres de symptômes grâce auxquels les auteurs en ont pu établir la classification.

« La forme la plus grave, dit M. Marfan, et la plus rapide, est caractérisée par l'extension de la diphtérie à tout l'arbre respiratoire ». La diphtérie qui dans ce cas a gagné le larynx, la trachée et les bronches se termine fatalement par la mort. Rien ne peut l'enrayer. Le malade est emporté dans les 24 h.

Un deuxième groupe de diphtéries graves se fait remarquer par son évolution très lente, sous l'influence du sérum les symptômes inflammatoires s'amendent, l'angine disparaît et on croit à une guérison. Mais la toxine bacillaire a déjà profondément imprégné tout l'organisme et y a commis des ravages que la médication la plus efficace ne saurait réparer. Dans la moitié des cas on a à déplorer une terminaison fatale.

Enfin on observe une troisième forme de diphtérie grave. Sa marche est rapide quoique cependant plus lente que celle de la première forme dont nous venons de parler. Ce qui la caractérise, c'est l'apparition d'hémorragies multiples et abondantes et surtout d'ecchymoses. Presque tous les malades meurent. C'est la forme hémorrhagique.

Nous nous appuyerons donc sur cette division établie par la clinique et nous nous en tiendrons au tableau symptomatique des diphtéries

qui constituent ce troisième groupe et qui sont regardées, avec juste raison, comme les plus meurtrières des diphthéries malignes.

Mais avant d'aborder la symptomatologie générale, il est nécessaire de bien préciser ce que nous entendons par symptôme hémorragique. N'est pas une diphthérie hémorragique toute diphthérie dans le cours de laquelle se montre une légère épistaxis, un saignement des lèvres ou des amygdales au moment de la chute des membranes. Le caractère essentiel de cette forme est la tendance de l'organisme à faire des hémorrhagies multiples ou abondantes : « Ce qui est spécial à la forme hémorragique, dit Marfan, ce sont les hémorrhagies multiples, non seulement par le nez, par la gorge et la bouche, mais encore par l'estomac, l'intestin, les voies urinaires (hématémèse, méléna, hématuries) ; mais ce qui est caractéristique, c'est l'apparition de nombreuses ecchymoses cutanées de couleur verdâtre..... qui se produisent spontanément ou à la suite d'un traumatisme même léger ». Nous avons pu réunir quelques observations où nous voyons ces différentes sortes d'hémorrhagies se produire chez des malades atteints par la redoutable maladie. Nous en faisons un chapitre spécial.

La diphthérie présente dans son évolution deux ordres de symptômes : les uns dus au bacille et en général localisés à la gorge, siège initial le plus fré-

quent de l'infection ; les autres consécutifs à l'absorption des toxines bactériennes et caractérisées par la variété si nombreuse et si grave des accidents de la diphtérie.

Dans les formes hémorrhagiques, ces deux ordres de symptômes se font remarquer par leur extrême violence. L'évolution en est rapide, le malade s'achemine fatalement vers la mort. Le début de l'affection est souvent insidieux et passe même quelquefois inaperçu. La plupart du temps lorsque le malade est amené à l'hôpital, l'interrogatoire apprend que depuis un, deux jours au plus, le malade est moins gai, un peu agité la nuit et qu'il a un peu de fièvre, en un mot, pour employer le langage courant « qu'il n'est pas bien. » Mais accompagnant ce cortège bénin de symptômes, un léger mal de gorge est apparu, qui n'a pas été sans inquiéter l'entourage. D'autres fois le début est plus solennel et est marqué par un coryza sévère et un écoulement nasal insolite.

Dans tous les cas, lorsqu'on examine le malade à ce moment, on est vraiment étonné de l'étendue des lésions. Les amygdales se sont tuméfiées. Des fausses membranes rouges, sanieuses, ont recouvert les amygdales, les piliers et divers points de la muqueuse pharyngienne. Les ganglions sous-maxillaires se sont engorgés et sont déjà douloureux. L'haleine est fétide. Le malade commence à éprouver des élancements douloureux et continus. La température est déjà à 39°.

Si on cherche à enlever les pseudo-membranes

on éprouve de la difficulté, et ce qu'il y a de caractéristique, c'est qu'on ne peut les toucher, même légèrement, avec l'abaisse-langue, sans déterminer un écoulement plus ou moins abondant d'un sang noir qui suinte ensuite d'une façon continue à la surface de la membrane muqueuse.

Le malade entre bientôt dans la phase la plus intense de la maladie : les symptômes locaux et généraux sont à leur paroxysme. La tuméfaction des ganglions cervicaux, sous-maxillaires et rétro-maxillaires est énorme ; c'est le « cou proconsulaire » décrit par les auteurs. On note un empâtement et une renitence de toute la région cervicale. La gêne du gosier est intolérable, le malade peut à peine parler. Il ne lui est guère possible de remuer la tête. La physionomie prend une expression de douleur et de profonde angoisse qui semble indiquer que le malade comprend la gravité du mal dont il est atteint.

La température continue sa marche dans les régions élevées : elle est à 39°5, 40°. Elle présente ceci de caractéristique, c'est que les rémissions matinales sont faibles. La courbe est régulièrement ascendante, montrant ainsi le progrès de l'infection. L'albuminurie est de règle : on trouve 3, 4 grammes d'albumine dans les urines, mais la proportion s'élève dans quelques cas jusqu'à 10 grammes. Souvent aussi on assiste à une diminution de la quantité des urines, et à mesure qu'on s'approche du terme fatal elle tend encore à diminuer pour faire place enfin à de l'anurie qui joint son action néfaste à celle

déjà redoutable de l'intoxication diphtérique.

La diarrhée d'une odeur est infecte.

C'est en général à ce moment qu'on observe les hémorrhagies qui caractérisent la forme de diphtérie que nous étudions.

Les ecchymoses et les épistaxis sont les plus précoces et se produisent dans presque tous les cas. On peut voir survenir aussi du purpura, des hémorrhagies des lèvres, de la gorge, de la vulve ; des hématomés, des selles sanglantes ou mêlées. Ces hémorrhagies sont quelquefois assez abondantes pour devenir un sujet d'inquiétude pour l'entourage du malade.

Nous ne faisons qu'indiquer ces symptômes hémorrhagiques, nous réservant de les décrire tout à l'heure plus en détail.

Si on fait entr'ouvrir les mâchoires, on y arrive difficilement en provoquant une vive douleur : le trismus est quelquefois intense. On voit alors la luette, le voile du palais, les piliers et les amygdales recouvertes de fausses membranes gris-noirâtres striées de sang. Les parties sous-jacentes sont tuméfiées, le plus souvent creusées d'ulcérations profondes. Les concrétions gutturales sont diffluentes et baignent dans une sanie noirâtre ; elles exhalent une odeur infecte. Toute l'arrière-gorge est remplie de détritits putrilagineux et semble frappée de gangrène. On note une augmentation de volume de la langue qui ne tarde pas à se recouvrir d'un enduit noir et infect. Bientôt le mal se propage aux fosses

nasales et donne naissance à un coryza sévère ; le nez est gonflé, principalement à sa racine. Il se produit d'abord un écoulement incolore, puis sanguin, bientôt remplacé par un suintement continu séropurulent ou sanguinolent, dont l'odeur est extrêmement fétide et qui corrode les parties sur lesquelles il coule. L'examen des narines les montre recouvertes de fausses membranes semblables à celle de la gorge. Le malade accuse en même temps une violente céphalalgie. Il pousse des soupirs entrecoupés correspondant aux douleurs exacerbantes qu'il ressent dans les parties profondes du cou et de la tête. Sa face est pâle ; il a une toux rauque, qu'à l'expression de la physionomie on devine douloureuse. L'agitation est extrême : le malade ne peut goûter un seul instant de repos ; la respiration est ronflante, stertoreuse, notablement dyspnéique. Le pouls très fréquent monte à 120, et 130 pulsations : il devient de plus en plus mou et petit, et arrive enfin à 150 et même 160 pulsations ; il est incomptable. On note une température de 40°, 41°. A ce moment le malade tombe dans une prostration extrême et on assiste à une agonie délirante, la mort arrivant dans l'affaissement adynamique le plus complet sans qu'aucun phénomène d'asphyxie se soit montré. Quelques heures avant la mort on constate une chute brusque de la température et le malade meurt dans une hypothermie marquée par 35°, 5 et 35°, et parfois même 34°. La maladie a évolué en général en deux ou trois jours.

On voit que ce tableau diffère sensiblement de celui des angines à forme adynamique lente et totalement de celui des angines *compliquées de croup*.

Dans celles-ci, les fausses membranes sont plus blanches, plus continues; on note rarement des ulcérations sous-jacentes. Les ganglions cervicaux sont peu tuméfiés et quelquefois on les cherche en vain. L'haleine est rarement fétide et la gorge n'a pas cet aspect gangréneux qui frappe le clinicien dans la forme hémorrhagique.

Tandis que dans celle-ci les phénomènes d'asphyxie mécanique ne se montrent jamais, dans l'autre, nous assistons au drame émouvant de la strangulation croupale : le petit malade se dresse, s'accroche à tout, et, les yeux effarés, il ouvre grandement la bouche pour aller chercher l'air qui lui manque et porte la main à son cou comme pour le débarrasser de l'obstacle qui l'étouffe. Donnez de l'air à cet enfant avec un tube ou par la trachéotomie, il redevient calme et demande ses jouets. Ici, ce n'est encore que le bacille qui est en cause; l'organisme est peu éprouvé par une toxine peu virulente.

Quant aux formes adynamiques lentes la scène est aussi bien différente. Leur évolution est beaucoup plus longue, elle s'accomplit en 8 à 10 jours dans les cas mortels et en plusieurs semaines dans les cas favorables. Les hémorrhagies sont exceptionnelles ou assez légères pour ne pas dominer la scène. Sous l'influence du sérum les symptômes locaux s'amèn-

dent ; la gorge se déterge, quoique très lentement. Les ulcérations sont superficielles et ne vont que rarement jusqu'à la perforation des piliers ou du voile du palais. L'engorgement ganglionnaire disparaît accompagné de la cicatrisation de la gorge.

La température descend vers 38°, 37° 5. Si la terminaison doit être favorable, le pouls descend comme la température ; mais après, on assiste à une convalescence en général fort longue. Mais si elle doit être fatale, les symptômes d'amélioration qu'on observe alors ne peuvent tromper le clinicien attentif sur l'avenir de son malade. « On reste frappé, dit M. Marfan, de sa pâleur persistante et croissante, on assiste au développement d'une anémie profonde ». Le malade ne présente pas ces réactions profondes inflammatoires, cette température élevée qui est le fait de la diphtérie hémorragique. Le pouls est à 120° et peut aller jusqu'à 160 pulsations, traduisant ainsi la profonde dégénérescence dont est frappée le myocarde.

Survienent alors les signes avant-coureurs de la mort : l'hépatomégalie, les vomissements, la dilatation du cœur et la chute de la tension artérielle. Le pouls devient filiforme et la mort survient dans une syncope vers le 8^e ou le 10^e jour de la maladie.

Comme on le voit, le tableau symptomatique de ces deux sortes de diphtéries diffère profondément de la forme hémorragique, dans laquelle nous voyons les phénomènes locaux arriver au maximum

d'acuité et le malade mourir au milieu des symptômes les plus violents de l'intoxication diphtérique. Il est cependant des cas qui participent de l'une ou l'autre de ces formes et qui établissent, pour ainsi dire, une transition insensible entre elles. Mais il serait oiseux de les décrire dans ce travail.

Après cet exposé du tableau clinique des diphtéries hémorrhagiques, il nous paraît utile de décrire en détail leur symptôme pathognomonique, c'est-à-dire, les hémorrhagies, et de montrer ce qui, dans les autres symptômes observés, est spécialement le fait de cette forme particulière de diphtérie.

Hémorrhagies. — Elles peuvent se manifester sous des formes variées et avoir pour siège la peau, les muqueuses et les viscères. On en a même noté qui s'étaient produites dans les muscles.

Sur la peau elles donnent lieu à des ecchymoses très souvent multiples, rappelant les ecchymoses consécutives aux traumatismes, d'une couleur verdâtre ou noirâtre. On les voit principalement aux membres inférieurs, mais aussi au tronc et aux bras. Elles surviennent spontanément ou à la suite d'un traumatisme même léger; souvent aussi une ecchymose se forme autour du point d'injection du sérum.

Le purpura s'observe également dans les diphtéries hémorrhagiques. Les cas en sont assez fréquents comme on peut le voir dans les observations que nous en avons recueillies. Son aspect, sa localisation son évolution sont les mêmes que ceux des pur-

puras qu'on trouve dans les autres infections.

Les taches sont rarement groupées, mais plutôt isolées les unes des autres, et parfois si fines que dans certains cas elles peuvent passer inaperçues (Fraenkel). Ce purpura est généralisé ou localisé aux membres : on constate parfois sa présence autour des injections de sérum. Il est souvent précédé d'un érythème qui se transforme dans la suite en un érythème véritablement purpurique.

Sur les muqueuses, elles causent des épistaxis souvent tenaces et abondantes, quelquefois répétées, des ecchymoses du voile du palais, des piliers, des amygdales, une infiltration sanguine des fausses membranes qui leur donne une couleur noirâtre ; elles se traduisent aussi très souvent dans le nez par un jetage séro-sanguinolent. Ces hémorragies des muqueuses ont pour caractéristique d'être localisées en général aux parties primitivement touchées par le bacille. Cependant, on en a vu se produire par la vulve. Nous en rapportons des observations. Les épistaxis sont celles qui se présentent le plus fréquemment. On a vu la mort survenir à la suite de saignements de nez abondants que le tamponnement des fosses nasales a été impuissant à arrêter.

La plaie trachéale, dans les rares cas où l'on est obligé de recourir à la trachéotomie, est quelquefois le siège d'une hémorrhagie continue, dont l'abondance est en disproportion avec la lésion traumatique « Elles peuvent se répéter à plusieurs reprises, à plu-

sieurs jours ou plusieurs heures d'intervalle ; ou bien on voit sourdre le sang d'une façon lente, mais continue. (L. Martin). »

Les accidents hémorrhagiques des muqueuses stomacales et intestinales sont la règle chez les animaux soumis aux expériences et intoxiqués avec le poison diphtérique. Elles sont rares dans la diphtérie humaine.

Néanmoins on les voit survenir quelquefois au cours des diphtéries à forme hémorrhagique. Dans leur article sur la diphtérie, Sevestre et Louis Martin ne font que mentionner les hématémèses. Austen et Cogill en ont rapporté quelques cas. Nous en avons recueilli plusieurs observations.

Ces hémorrhagies tant stomacales qu'intestinales peuvent être assez abondantes pour provoquer la mort.

Les hémorrhagies des centres nerveux ont été souvent signalées. Dans les formes graves de la diphtérie, lorsque le malade est intoxiqué profondément, on voit survenir parfois des hémorrhagies capillaires. Notre maître, M. le professeur Déjerine, en a trouvé dans la substance grise de la moelle. C'étaient de petites hémorrhagies interstitielles causées par la transformation des parois vasculaires. Bulh en a trouvé également autour des racines rachidiennes et des ganglions rachidiens. Mendel a cité trois cas d'hémiplégie avec paralysie du facial supérieur, du bras et de la jambe, sans aucun désordre du côté de la sensi-

bilité, se produisant brusquement mais sans trouble grave de la connaissance.

Nous ne nous appesantirons pas davantage sur ces différentes hémorrhagies. Nous ferons remarquer seulement avant de terminer qu'il arrive parfois que, chez des malades morts de diphtérie hypertoxique, les hémorrhagies ne sont pas ou ne peuvent être notées pendant le cours de la maladie et sont des découvertes d'autopsie. Ce sont des hémorrhagies du larynx, ganglionnaires sous-pleurales : des ecchymoses du poumon, du cœur, de l'aorte, des capsules surrénales.

Température. — Dans le tableau clinique que nous avons fait de la diphtérie hémorrhagique, nous avons décrit la température comme apparaissant dès l'arrivée du malade à l'hôpital et montant déjà à 39°. Elle continue dans la suite sa marche ascendante jusqu'à la mort. Mais elle ne se comporte pas toujours de la même façon. Elle s'élève parfois d'emblée à 40°, 40°5, reste dans ces régions élevées et présente la forme « en plateau » pour ne faire une chute que quelques instants avant la mort.

Mais plus souvent elle demeure relativement assez basse, 38°, et continue à s'abaisser pour finir en hypothermie. D'autres fois, rappelant l'aspect de la courbe décrite par Enriquez et Hallion chez les animaux, elle présente une allure ascendante, arrivant vers 41°, 41°5 pour s'abaisser brusquement quelques heures avant la mort jusque vers 35° et même 34°.

Pouls. — Dans les diphtéries graves en général le pouls suit les oscillations de la température et même

les exagère (L. Martin). Il peut aller jusqu'à 160 pulsations. Mais ce qui est caractéristique dans la diphtérie hémorrhagique c'est la tendance du pouls à rester dans les régions extrêmes.

Il arrive à 160 pulsations ; devient même quelquefois incomptable.

D'autres fois, l'organisme surpris par la violence extrême du poison, abandonne la lutte, et ne détermine aucune réaction fébrile ; je veux parler de ces cas où la température part de 38° pour finir en hypothermie ; le pouls d'abord accéléré, peut tomber jusqu'à 28 pulsations. Dans sa thèse, Henri a donné une excellente description de cette bradycardie diphtérique. C'est tantôt un ralentissement apparent du pouls : ce sont des faux pas du cœur, des systoles avortées, l'ondée sanguine n'atteint pas la radiale ; tantôt une bradycardie vraie et alors les pulsations peuvent tomber jusqu'à 28, 25, et même 15 pulsations.

Quel que soit le nombre des pulsations, la tension sanguine subit toujours les mêmes modifications dans les formes graves de diphtérie. Dans les cas qui nous intéressent, on voit la tension artérielle, d'abord peu influencée dans les premières heures de la maladie, tomber tout-à-coup et s'abaisser progressivement donnant bientôt au pouls une impression de mollesse, qui va s'accroissant de plus en plus jusqu'à la mort.

Nous insisterons tout particulièrement dans notre chapitre d'anatomie pathologique sur les raisons de cette hypotension artérielle.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Parmi les lésions les plus constantes de l'intoxication diphtérique figure la vaso-dilatation intense des vaisseaux sanguins, qui peut aller jusqu'à la rupture et déterminer en divers points de l'organisme les hémorragies observées chez les sujets morts de diphtérie hémorragique.

Ces lésions se retrouvent à des degrés différents dans tous les viscères mais sont d'ordinaire prédominantes en certains d'entre eux : le foie et les capsules surrénales en particulier. Cette hyperdilatation des vaisseaux peut expliquer les hémorragies observées dans la forme hémorragique de la diphtérie. La rupture peut être favorisée d'ailleurs par la présence de lésions anatomiques vasculaires, sur la fréquence et la nature desquelles les auteurs discutent, (endo, méso, et péricartérite, dégénérescence hyaline, dégénérescence graisseuse).

On constate ces hémorragies dans les capsules surrénales, les ganglions lymphatiques, la rate, les

reins, le poumon, le thymus, le cœur, le foie, l'estomac, l'intestin et aussi dans le système nerveux.

Capsules surrénales. — Dès 1889, Roux et Yersin ont signalé la congestion intense des glandes surrénales au cours de l'intoxication expérimentale chez le cobaye.

Chez l'homme mort de diphtérie hémorragique on trouve non seulement une hyperémie de toute la glande, mais aussi des lésions congestives avec foyers hémorragiques plus ou moins étendus, mais habituellement cantonnés dans les parties centrales de la capsule.

Ganglions lymphatiques. — Il est à remarquer que dans l'intoxication diphtérique, la présence des globules rouges dans les vaisseaux lymphatiques est de règle pour peu que cette intoxication soit profonde.

Aussi la constatons-nous chez les sujets morts de diphtérie hémorragique. Les hémorrhagies sont péri ou intraganglionnaires, siégeant aussi bien dans la substance médullaire que dans la substance corticale, mais prédominant en général dans cette dernière.

Dans la substance corticale leur siège de prédilection est au niveau des points qu'occupent les centres germinatifs dans les ganglions normaux. Il n'est pas rare de voir une hémorrhagie limitée exactement à un follicule. Dans tous les cas, il s'agit presque toujours d'hémorrhagies récentes ; et ce n'est qu'exceptionnellement qu'on

trouve des foyers hémorrhagiques plus anciens où la résorption du sang épanché a déjà commencé (Barbacci, Labbé).

Rate. — D'après les recherches de Bizzozero et de Bezançon, la rate est hypertrophiée dans toutes les diphtéries graves. Elle est ramollie et congestionnée. Toutefois, les hémorrhagies sont des plus rares dans la forme nettement hémorrhagique. D'après Barbacci, elles sont le plus souvent limitées, d'ordinaire punctiformes, occupant, en général, le centre du follicule. Au niveau de la pulpe, elles se présentent sous la forme de très petits foyers.

Reins. — Outre les lésions de glomérulonéphrite on voit au microscope des hémorrhagies interstitielles. On les voit aussi se produire dans les tubes contournés et les anses de Heule. Dans les glomérules de Malpighi, on aperçoit les anses capillaires énormément dilatées, parfois rompues, et dans ce dernier cas, le sang remplit tout l'intérieur de la capsule. Ces hémorrhagies déterminent l'hématurie qu'on a vu survenir chez les malades.

Pancréas. — Carnot a signalé des foyers hémorrhagiques s'étant produit dans le pancréas au cours de diphtéries hypertoxiques. Mais en général ce ne sont comme d'ailleurs dans la rate et les ganglions lymphatiques, que des suffusions sanguines peu importantes, et ne pouvant avoir que peu d'influence sur l'évolution de la maladie.

Estomac. — Autrement importantes sont les lésions de l'estomac et de l'intestin.

Dans l'autopsie de certains sujets morts de diphtérie grave, et ayant présenté une ou plusieurs hématomés pendant le cours de la maladie, on trouve l'estomac rempli de sang digéré, couleur marc de café. Après avoir lavé la muqueuse stomacale, on trouve de nombreuses ecchymoses vert-noirâtres, de la grosseur d'une lentille. On aperçoit encore des escharres ou des ulcérations. Enriquez et Hallion, sur deux chiens et sept cobayes intoxiqués par la toxine diphtérique, trouvèrent des ecchymoses, des escharres, des ulcérations multiples entamant la muqueuse seule. Elles siégeaient surtout vers le pyllore et la petite courbure et, en général, étaient de la dimension d'une lentille. Leur fond et leurs bords étaient hémorragiques.

Histologiquement ce qui caractérisait ces lésions, c'était une nécrose nettement limitée, formant parfois encoche au-dessous de la surface, en plein tissu encore sain. Tout autour, les capillaires étaient excessivement distendus produisant même des hémorrhagies interstitielles, une infiltration embryonnaire de la sous-muqueuse et enfin de l'endartérite à laquelle certains expérimentateurs attribuent un grand rôle dans l'étiologie de la maladie.

Intestin. — D'Espine et Martignac ont fait de nombreuses expériences sur divers animaux, et

ont très souvent trouvé que l'intestin était le siège d'une entérite œdémateuse souvent hémorrhagique, qui atteint son maximum dans le duodenum.

Courmont et Doyon ont remarqué chez les animaux qu'ils avaient intoxiqués la tuméfaction des plaques de Peyer, des ecchymoses, des infarctus hémorrhagiques de la muqueuse. Chez l'homme, ces lésions qui ne se produisent que dans les diphtéries graves sont les mêmes.

On constate une congestion de la muqueuse, et sur certains endroits de celle-ci, des plaques ecchymotiques au niveau de l'intestin grêle et plus particulièrement des plaques de Peyer : remarquons en passant que, tandis que dans la fièvre typhoïde la tuméfaction des plaques de Peyer se produit surtout dans l'iléon, dans la diphtérie elle ne se rencontre que dans les premières parties de l'intestin grêle, surtout au niveau du duodenum.

Cœur. — Le muscle a une teinte pâle, il est flasque. On trouve parfois des ecchymoses sous-endocardiques et sous-péricardiques. Elles se voient rarement dans l'épaisseur du myocarde. Au microscope on trouve fréquemment des foyers hémorrhagiques ponctiformes soit récents, soit anciens. Ces derniers se traduisent par une infiltration fibrineuse des espaces conjonctifs : on voit de fines trabécules faiblement colorables dessinant un réseau délicat qui englobe dans ses mailles les globules blancs et rouges (Mollard et Regaud).

Foie. — Le foie, comme tous les autres organes, offre des traces d'une hyperhémie intense. Le système vasculaire sus-hépatique est surtout dilaté.

Macroscopiquement on constate parfois des foyers hémorrhagiques interstitiels, comme aussi on peut voir des plaques ecchymotiques sous-capsulaires (Ertel). Au microscope on est frappé de la distension énorme des capillaires intralobulaires, comprimant et écrasant les travées cellulaires et donnant sur les coupes un aspect angiomateux. On aperçoit quelquefois par endroit un petit foyer hémorrhagique.

Poumon. — Ils présentent des ecchymoses, sous-pleurales, des îlots de congestion et aussi des infarctus d'hémorrhagie pulmonaire. Le liquide pleural est quelquefois sérosanguinolent, révélant ainsi la rupture des capillaires en certains points des plèvres.

Thymus. — Il est gorgé de sang. On rencontre très souvent des hémorrhagies sous-capsulaires et parenchymateuses. Au microscope on constate des hémorrhagies diffuses. (Ghika. Th. de Paris) Chez les animaux infectés expérimentalement ces hémorrhagies sont très fréquentes et parfois tellement étendues que les lobules sont entièrement dissociés.

Ordinairement le sang fuse lentement dans les mailles du réticulum et les globules rouges se mêlent intimement aux cellules thymiques.

Système nerveux. — Bulh, Maier, ont observé

au niveau des centres nerveux des hémorrhagies capillaires, parfois même de véritables foyers hémorrhagiques déjà visibles à l'œil nu. Il a trouvé aussi des extravagations sanguines autour des racines rachidiennes et des ganglions rachidiens. Certel trouve une grande hyperémie, aussi bien dans les parois vasculaires que dans la substance du cerveau et de la moelle.

Mendel cite un cas où il a trouvé nettement des hémorrhagies capillaires dans l'organe central et dans les nerfs périphériques, ainsi que dans les coupes de la moelle épinière. Il nota chez un autre sujet atteint d'hémiplégie avec paralysie du faciale supérieur, un foyer hémorrhagique du volume d'un noyau de cerise au niveau de la capsule interne.

Charcot et Vulpian ont trouvé des hémorrhagies étendues dans les gaines médullaires et des multiplications de noyaux dans les cornes antérieures de la moelle avec petits foyers hémorrhagiques. Notre maître le professeur Dejerine en 1878 a constaté la dilatation de la substance grise de la moelle avec petites hémorrhagies interstitielles.

Manicatide (1896) a rapporté une série de 16 observations de paralysie diphtérique étendue et dans 6 autopsies on trouva 5 fois une embolie et 1 fois une hémorrhagie cérébrale.

Telles sont les lésions typiques de la forme hémorrhagique de la diphtérie.

Elles peuvent toutes être reproduites expéri-

mentalement comme nous en avons rapporté des exemples dans le cours de ce chapitre, par l'injection aux animaux de culture de bacille de Lœffler ou de toxines. Les lésions congestives hémorragiques présentent leur maximum à la suite d'injection de doses massives de toxines, entraînant rapidement la mort. C'est ainsi que chez les animaux destinés à la production du sérum antidiphthérique et morts en cours d'immunisation on trouve souvent des foyers d'apoplexie pulmonaire, des hémorragies sous-endocardiques, sous-péricardiques, etc.

Comme exemple de ces hémorragies expérimentales nous citerons les expériences de Enriquez et Hallion, expérimentant sur deux chiens injectés avec de la toxine diphthérique. « Ils succombèrent au bout de 9 à 14 jours après avoir présenté pendant les derniers jours des vomissements alimentaires. Le premier eut en outre des selles sanguinolentes. A son autopsie, on trouva des ecchymoses de la muqueuse de l'estomac et de l'intestin grêle : Un mucus sanguinolent épais, adhérent, revêtait la surface de ces muqueuses. Le deuxième eut de la diarrhée ; « Son estomac montre des ecchymoses et une ulcération qui siège dans la région du pylore ». Chez les cobayes qu'ils avaient aussi injectés avec des cultures pures de bacilles diphthériques, la muqueuse gastrique était le siège, surtout au niveau de la petite courbure et de la région pylorique, d'ulcérations mul-

tiples. A côté d'elles se montraient des plaques grisâtres de phacèle faciles à détacher et recouvrant des ulcérations semblables. Enfin ça et là des ecchymoses multiples plus ou moins confluentes.

Nous citerons aussi deux expériences de Gauthier, qu'il a consignées dans sa thèse de Lyon 1895.

Un gros chien de 30 kilogs fut injecté à 11 h. du matin avec de la toxine diphtérique. Les premiers effets furent nuls ou peu apparents. « A partir de 1 h. 30, vomissements muqueux presque continuels. L'animal est très essouffé et fait entendre des plaintes. A 3 h. 40, vomissements et défécations sanguinolentes : l'animal paraît plus déprimé, il reste moins longtemps couché et reste volontiers debout.

Les vomissements et les défécations sanguinolentes se répètent à intervalles irréguliers. Le sujet meurt le 25 juin vers 5 h. 30 du matin. »

Dans la deuxième expérience, il s'agissait d'un chien de chasse en parfaite santé, 21 kilog. « A 10 h. 55 du matin, on pousse dans une veine mésentérique une injection de 2 *cmc* par kilog. d'animal, toujours pas d'effets immédiats apparents.

Les défécations sanguinolentes ne se sont montrées qu'à 3 h. 48. A ce moment l'animal est très abattu et se tient à peine debout. Il meurt à 11 h. du soir environ. A l'autopsie on relève comme précédemment de l'entérite. Les matières contenues dans l'intestin sont colorées en rouge par le sang.

Ces expériences nous montrent que par l'expérimentation on peut arriver à reproduire les lésions d'ordre hémorragique que nous constatons chez l'homme intoxiqué par le poison diphté-

rique; et que, tout en tenant compte de l'action favorisante des intoxications et infections d'origine microbiennes souvent concomitantes, ces hémorrhagies, comme nous nous attacherons à le prouver, peuvent bien être le fait de la toxine diphtérique seule.

Chez l'homme, en effet, à cette action de la toxine diphtérique vient s'en ajouter une autre. On sait que les hémorrhagies sont surtout le fait des diphtéries à associations, aussi faut-il tenir compte lorsqu'on envisage leur étiologie de l'action des microorganismes associés et de leurs toxines.

Nous verrons en effet que le streptocoque en particulier fournit une toxine douée d'une action hémolysante considérable, en même temps qu'elle peut donner lieu à des lésions d'endartérite qui ne sont pas sans influencer notablement sur la production des hémorrhagies.

PRONOSTIC

De l'avis de tous les auteurs, la diphtérie à forme hémorragique comporte un pronostic très sombre. On a vu des guérisons survenir grâce à l'emploi précoce de doses massives de sérum antidiphtérique. Mais d'après ce que nous savons de la violence de l'intoxication et de la marche rapide de la maladie nous sommes malheureusement obligés de constater que souvent le malade étant soumis trop tard à l'examen du médecin, il est impossible au sérum de mettre ordre aux troubles profonds qui se sont déjà accomplis dans l'économie.

Règle générale, lorsque des hémorragies *multi-
ples* surviennent au cours d'une diphtérie, elles ont une signification très grave. Les anciens le savaient et Trousseau a insisté sur ce fait dans ses leçons cliniques de l'Hôtel-Dieu. Ce n'est pas qu'elles soient redoutables par elles-mêmes, car si elles peuvent entraîner exceptionnellement la mort, elles ne sont pas assez importantes, en

général, pour mettre en péril les jours du malade. Mais elles sont toujours un signe de haute intoxication et de déchéance profonde de l'organisme. La marche est alors tellement brusque et terrible, qu'elle immole sa victime en quelques heures. La mortalité dans ces cas de diphtérie hémorrhagique est de 90 o/o.

La cause d'un taux si minime de guérisons, n'est pas due à l'impuissance du sérum ; car par son action, la toxine déjà produite par le bacille est neutralisée ; mais, comme nous avons eu déjà l'occasion de le dire, les dégâts qu'elle a commis au sein de l'organisme ne sont pas de ceux qui peuvent se réparer.

Aussi quand apparaissent les hémorrhagies peut-on dire que cette toxine a déjà été fixée dans les éléments cellulaires et qu'elle a pu produire des lésions définitives : altérations des vaisseaux et des organes, que nous avons décrites ; en particulier cette néfaste paralysie des centres vaso-constricteurs, cause de la vaso-dilatation de tout l'organisme.

Une donnée nous est fournie à l'égard du pronostic par l'étude de la courbe leucocytaire.

Dans l'intoxication diphtérique expérimentale, l'étude de la leucocytose, doit porter surtout sur les leucocytes nucléaires. Le nombre de ces éléments croît progressivement dans l'intoxication massive, pendant 12 à 16 heures, puis décroît régulièrement jusqu'à la mort. De même la numé-

ration des polynucléaires chez les enfants diphtériques fournit un des *éléments les plus sûrs du pronostic* : si le lendemain ou le surlendemain de l'injection du sérum, l'enfant présente plus de 60 o/o de polynucléaires, le pronostic est favorable, quelle que soit la T_e, le pouls, et l'état général. Si la T_e reste élevée et si le chiffre des polynucléaires se maintient à 50 o/o le pronostic est mauvais. Si le chiffre est inférieur à 50 o/o, si la T_e reste élevée et si l'on aperçoit dans le sang des formes intermédiaires, le pronostic est fatal, même si l'état général paraît s'améliorer (Besredka).

TRAITEMENT

Devant un cas de diphtérie, fût-il encore douteux, il est toujours indiqué de faire usage du sérum antidiphtérique. A l'Hôpital Pasteur où nous avons reçu un nombre considérable d'angines diphtériques, il est de règle, lorsqu'un malade se présente avec une angine à fausses membranes, de faire une injection de 20 *cmc.* dans tous les cas, et 40 *cmc.* si le cas paraît grave. Combien de malades n'ont-ils pas été sauvés grâce à cette intervention précoce. En effet, le petit malade a d'autant plus de chances de guérir, et d'éviter les complications que l'injection sérique a été faite plus près du début de la maladie, au moment où la toxine n'a pas encore eu le temps d'accomplir son action néfaste sur les organes. En effet le sérum détruit la principale cause de la maladie, la toxine, qu'il neutralise. Il enlève ainsi au bacille l'arme terrible avec laquelle il frappe le sang et les organes, et permet aux éléments de défense de l'organisme de prendre le dessus.

C'est alors qu'on voit le développement des bacilles s'arrêter, et les fausses membranes tomber. Aussi n'hésitons-nous pas à faire le lendemain une nouvelle injection de 20 *cmc.*, 40 *cmc.* et même davantage, arrivant ainsi à des doses de 100 *cmc.*, 120 *cmc.*

Disons en passant que les injections de sérum de Roux à l'homme déterminent parfois de légers accidents, tels qu'éruptions urticariées et arthralgies anodines. Certains autres accidents, l'albuminurie par exemple, avaient été signalés par certains médecins, Variot en particulier, comme résultant de l'emploi du sérum : mais on reconnut bientôt qu'ils étaient le fait de la diphtérie elle-même.

Roger cite des expériences qu'il a faites avec le sérum antidiphtérique injecté dans les veines et il n'a jamais pu obtenir de néphrites.

Des accidents imputés au sérum se sont rencontrés d'ailleurs chez les diphtériques non encore traités par le sérum et existant bien avant sa découverte. Quant aux autres accidents légers dont nous avons parlé, éruption d'urticaires, etc, on ne doit pas en tenir compte quand on a affaire à une maladie aussi terrible que la diphtérie, et quand on pense que la mort est souvent le prix d'une crainte puérile et inexcusable.

Toutefois nous l'avons déjà dit, les toxines au moment de l'intervention du médecin ont déjà produit au sein de l'économie des désordres irrés-

parables du côté du sang, des vaisseaux, du myocarde, et des divers viscères.

Lorsqu'un malade présentera une épistaxis abondante et continue, mettant ses jours en danger, on ne devra pas sursire au traitement des fosses nasales.

Le tamponnement antérieur suffira en général. Mais il est des cas où l'on sera obligé de recourir au tamponnement postérieur. On pourra se servir de tampons d'ouate hydrophile imbibés d'une solution d'antipyrine à 1/5. Les insufflations d'antipyrine ou de poudre d'alun pourront donner également de bons résultats. Dans les cas d'hématémèse, on emploiera la glace en ingestions de petits glaçons ou par application de sachets remplis de glace sur la région épigastrique. Les injections de gélatine ont parfois donné des succès.

Lorsque la perte de sang aura été trop abondante, on fera une injection de 250 *cmc.* à 500 *cmc.* de sérum artificiel et même on la renouvellera le lendemain, si l'hémorrhagie s'est reproduite. Il ne faut pas oublier en effet que la *tension artérielle* est *toujours très abaissée* chez nos malades et qu'une perte de sang ne fait qu'aggraver la situation d'un cœur déjà malade du fait de l'empoisonnement et de la dégénérescence consécutive du myocarde, en l'obligeant à redoubler ses battements et à fournir un travail plus considérable.

On se rappellera en même temps que nos

malades présentent toujours une adynamie profonde et de la myocardite. C'est pourquoi on ne négligera pas d'agir sur le cœur, et sur le système nerveux.

La digitale détermine une augmentation de la pression sanguine, mais l'effet est très passager : elle n'exerce d'ailleurs pas d'influence favorable sur le tonus vasculaire en défaut.

Les fonctions cardiaques ne sont que très peu modifiées par les injections d'éther, mais ces injections ont un effet favorable sur le système nerveux.

La strychnine possède une action nettement excitante sur les centres vaso-moteurs et amène ainsi une augmentation de la pression sanguine. Mais il faut que les doses soient assez fortes pour accroître l'excitabilité réflexe de la moelle.

A l'hôpital Pasteur, nous n'avons jamais employé l'adrénaline, à cause des effets secondaires qu'elle peut avoir.

L'ergotine pourra être employée avec succès, mais on en obtiendra un bien meilleur en faisant prendre au malade dans la journée une potion de chlorure de calcium, avec 4 gr. pour 100, qui augmente la coagulabilité du sang.

Les injections sous-cutanées d'huile camphrée ont sur la pression sanguine une action favorable qui persiste plus longtemps que celle de la digitale. « Sous l'influence du camphre, dit Sevestre, la fonction du centre vaso-moteur éprouve

une amélioration très marquée qui peut être encore considérable dans le cas de dépression vasculaire extrême ».

La caféine agit encore mieux que le camphre. L'augmentation de la pression artérielle persiste assez longtemps, et malgré les progrès de la maladie on peut par une nouvelle injection relever encore la pression vasculaire.

La coryamytine, glycoside de la *coraria myrtifolia*, produirait également, d'après Sevestre, à petite dose, une élévation considérable et soutenue de la pression : de nouvelles injections ramènent de nouveau à une élévation pendant que le pouls se ralentit. On observe en même temps une augmentation des amplitudes respiratoires et aussi une notable augmentation de la sécrétion urinaire.

Tous ces médicaments ne peuvent maintenir d'une façon durable le bon fonctionnement du cœur. Mais comme le dit M. Sevestre « l'observation clinique nous apprend que dans les maladies infectieuses de l'homme, le danger auquel est exposé l'organisme de succomber à la gravité de l'infection n'est souvent que momentané. Si l'on réussit pendant cette période critique à maintenir la fonction circulatoire, on pourra du moins, dans quelques maladies infectieuses, maintenir les conditions de l'existence jusqu'à l'achèvement du cours naturel de l'infection. »

En terminant, nous insisterons tout particulièrement sur les ménagements que l'état du cœur

nécessite de la part de l'entourage. Il faut en effet à tout prix éviter les causes qui peuvent faire naître une syncope : car celle-ci est souvent mortelle. Aussi le médecin conseillera-t-il de ne faire exécuter au malade aucun mouvement brusque ni forcé, pouvant entraîner un arrêt mortel des battements cardiaques.

ETIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

Les hémorrhagies de la diphtérie nous venons de le voir, sont d'une importance considérable au double point de vue clinique et pronostique. Il serait fastidieux de s'appesantir sur l'étiologie générale de la diphtérie, sur sa grande contagiosité directe, ou par l'intermédiaire d'objets quelconques. Il est évident que ce qui s'applique à la diphtérie en général s'applique aussi à la forme particulière qui nous intéresse. Nous restreindrons donc notre cadre étiologique et nous nous arrêterons seulement aux causes spéciales qui, chez un sujet atteint de la terrible maladie, peuvent donner naissance à ce cortège de symptômes graves et caractéristiques que nous avons rencontré dans le cours de la diphtérie à forme hémorrhagique. Les données actuelles fournies par la clinique, l'anatomie pathologique, la bactériologie et l'expérimentation, nous permettront d'envisager la question

sous son véritable jour, et d'en donner l'explication.

Et d'abord, il est un fait bien établi, c'est que l'épidémicité est la cause qui a la plus grande influence sur l'éclosion des formes malignes de la diphtérie. Les hémorrhagies peuvent se montrer il est vrai dans beaucoup d'épidémies de diphtérie, mais il n'est pas contestable que, dans certaines d'entre elles, elles se montrent plus fréquentes, leur donnant ainsi un caractère de gravité exceptionnelle. Nous n'en voulons comme exemple que la grande épidémie qui a sévi à Paris pendant l'année 1901-1902.

« Depuis la fin de l'année 1900, dit M. Marfan dans un article de la Société Médicale des hôpitaux, le nombre des cas de diphtérie soignés à l'Hôpital des Enfants-Malades est devenu deux fois plus grand que dans les années précédentes : et les formes graves de cette maladie ont été observées avec plus de fréquence que par le passé. » Et, plus loin, recherchant la cause de la plus grande mortalité, il la trouve dans la plus grande fréquence et les formes un peu spéciales des angines malignes.

Les médecins qui fréquentent à Paris les hôpitaux d'enfants savent aussi que c'est surtout à certaines époques de l'année que l'on observe les cas les plus graves de diphtérie, en particulier les formes hémorrhagiques. C'est surtout pendant les

saisons froides ou humides qu'ils se produisent et font leurs ravages dans les Hôpitaux.

Nous les avons surtout constatés en automne, en hiver, et au printemps ; tandis que dans la belle saison, ils sont rares.

Cet été, l'hôpital des Enfants-Malades n'en a enregistré que quelques rares cas ; et à l'Hôpital de l'Institut Pasteur nous n'avons pu en observer un seul.

En clinique, pour expliquer ces manifestations, nous ne pouvons qu'invoquer le génie épidémique, et nos moyens d'enquête nous obligent à le mettre sur le compte des saisons, de l'état de santé préalable de l'individu et surtout de la virulence du bacille diphtérique, du pouvoir toxique de son poison et de celui des autres microbes associés. Mais par l'expérimentation nous avons pu éclairer le vague de ces hypothèses. Les expériences sont en effet nombreuses qui ont prouvé d'une façon plus positive l'influence des éléments de ce génie épidémique.

« L'inconnu, dit M. Charrin, le mystérieux de ce génie, se réduisent partiellement aux doses du virus, à son énergie, à la porte d'entrée, à des prédispositions, à des tares préalables générales ou locales, qui sont sous la dépendance de la faim, de la soif, du froid, du surmenage, des traumatismes, des intoxications propres à altérer le sang, le rein, le foie, viscère, dont le mauvais fonctionnement favorise les hémorrhagies, etc. ». Les tares

antérieures du foie favorisent, en effet, d'une façon particulière les hémorragies, au cours des diphtéries graves. Poursuivant les recherches de J. Teissier sur le rôle des toxines non détruites par le foie malade et éliminées par l'intestin, dans la production des hémorragies intestinales au cours des cirrhoses du foie, Gauthier, dans sa thèse (Lyon, 1895), montre par de nombreuses expériences avec la pneumo-bacilline et la toxine diphtérique qu'une faible quantité de toxines introduite dans le sang est capable de déterminer en très peu de temps des hémorragies gastro-intestinales remarquables *par leur abondance*.

En invoquant le génie épidémique, M. Charrin a cité en premier lieu parmi ses éléments constitutifs, le virus et l'énergie du virus. Il est, en effet, un fait bien établi par le contrôle bactériologique, c'est que la forme hémorragique est en rapport avec le haut degré d'exaltation du bacille diphtérique. Aussi la constaterons-nous chez les malades touchés par un bacille devenu extrêmement virulent, presque toujours grâce à son association à d'autres microorganismes saprophytes de la bouche : le streptocoque et le staphylocoque en particulier. Nous verrons plus loin quelle part nous devons attribuer à ces derniers et à leurs produits solubles dans l'évolution de la maladie et en particulier dans la production des hémorragies.

Nous ne retenons en ce moment qu'un seul fait : c'est que les diphtéries hémorragiques coïncident

toujours avec un état d'exaltation du bacille de Loeffler et de violence exagérée de sa toxine.

Nous allons maintenant tâcher de montrer que c'est plus qu'une coïncidence : en même temps que, vis-à-vis des microbes qui lui sont le plus souvent associés, nous chercherons si la toxine diphtérique peut être regardée comme la seule cause qui préside à la formation des hémorrhagies.

M. Charrin, dans sa communication du 15 juillet 1893 à la société de biologie, a rappelé que si, chez l'homme, les fièvres ont des types hémorrhagiques divers, types généralisés ou localisés, types purpurique, pleural, intestinal, urinaire, chez l'animal il n'en va pas autrement. « A chacun de ces types décrits en clinique, dit-il, il est possible d'en opposer un semblable emprunté à l'expérimentation. L'œil du variolique peut être le siège d'un épanchement sanguin ; en revanche le liquide hématique, quelquefois fait irruption dans la chambre antérieure du lapin pyocyanisé... Si au lit des malades l'urine ou les selles sont teintées par l'hémoglobline, dans la cage des animaux il en est de même. »

C'est pourquoi nous nous appuierons sur les expériences nombreuses qui ont été faites, sur les animaux avec la toxine diphtérique.

Parmi les premières en date sont les expériences de Roux et Yersin (2^e Mémoire). Ils ont reproduit sur des chiens, l'intoxication aiguë diphtérique, et

la dilatation générale des vaisseaux avec extravasations sanguines.

Un chien de 9 k. 500 fut inoculé le 16 janvier 1889 avec 4 centimètres de toxine active ; le 17 janvier le chien est couché, il frissonne et vomit des matières glaireuses. Dans la journée, il a de la diarrhée et devient incapable de bouger. Il meurt à 7 heures du soir.

Autopsie. — Dilatation générale des vaisseaux de la peau, des parois abdominales, des plèvres pariétales. La muqueuse stomacale est violacée et baignée par un liquide bilieux sanglant. L'intestin est rempli par un mucus rouge vineux, chargé de l'épithélium de la muqueuse, dont les vaisseaux sont dilatés. Les reins sont violacés. La vessie rétractée contient un peu d'urine acide et très albumineuse. Le sang est noir et non coagulé. Si la dose est plus faible, que la maladie soit d'une plus longue durée, 4 à 6 jours, l'animal maigrit beaucoup, ne mange pas, a de l'ictère. Les lésions sont plus intenses que dans les cas aigus. Elles consistent dans une distension des vaisseaux avec hémorrhagies multiples, un état cirrheux du foie et une altération des reins qui fournissent une urine albumineuse.

On n'a injecté que la toxine filtrée, donc exempte de tout bacille. Il ne peut donc être question d'autres microorganismes, ni de toxines étrangères. Et cependant nous reconnaissons là le sceau caractéristique des lésions aiguës essentielles de la diphtérie : altération du sang ; vaso-dilatation générale, produisant une congestion intense des

viscères (tube digestif, capsules surrénales, reins), et pouvant déterminer la rupture des vaisseaux et des suffusions sanguines ; diarrhée : elle ne manque guère dans les formes graves de la diphtérie humaine.

Brodie (*British méd. journal*) a injecté une solution, en bouillon, de toxine diphtérique dans la veine jugulaire externe des chats, et il a obtenu une dilatation des vaisseaux sanguins et, comme conséquence, une abaissement de la pression artérielle, faits que nous observons dans les diphtéries graves.

Courmont et Doyon, étudiant en 1892 la marche de la température et de la vaso-dilatation, dans l'intoxication diphtérique expérimentale, ont fait de nombreuses expériences sur les animaux et ont réussi à mettre en évidence chez eux les phénomènes constatés dans la diphtérie humaine : vaso-dilatation, température régulièrement ascendante, suivie d'hypothermie dans les dernières heures de la vie. Ils ont obtenu même des variations d'intensité de ces phénomènes en injectant une quantité plus ou moins grande de toxine diphtérique. Résumons ces expériences :

A. — Le chien survit 1 mois et plus à l'injection dans le sang de $\frac{1}{3}$ de *cm. c.* de poison diphtérique, et présente des paralysies généralisées. Sa température monte de 5 à 6 dixièmes pendant les premières heures, puis baisse de 1° environ. Puis au bout de 5 ou 6 jours, elle redevient normale.

B. — Si l'on injecte de 1 à 2 *cm. c.* le chien meurt de 15 heures à 2 ou 3 jours avec une hypothermie considérable, 25°, qui ne commence qu'après une période hypothermique de 15 heures, mais qui s'accroît jusqu'à la mort. Même phénomène chez le lapin.

C. — Une injection de 50 *cm. c.* de toxine tue le chien en 5 heures. La température de l'animal commence à baisser 4 heures après l'injection et finit en une hypothermie de 35° à 34°.

Nous reconnaissons dans les tableaux de la température de ces animaux, ceux que nous avons observés dans les diphtéries graves. Dans le 1^{er} A., nous voyons la T° suivre la courbe des diphtéries toxiques à marche lente. Dans les deux autres, B et C, nous reconnaissons ceux des diphtéries malignes, à grands phénomènes toxiques, car nous y retrouvons, suivant la dose injectée, c'est-à-dire, chez l'homme, suivant la virulence du bacille, la marche ascendante virant brusquement à l'hypothermie quelques heures avant la mort, et cette autre marche opérant son virage en hypothermie beaucoup plus près du début de l'intoxication, et la continuant jusqu'à la mort qui survient dans ce cas beaucoup plus rapidement. Ces phénomènes thermiques sont donc bien dus à la toxine diphtérique et Courmont et Doyon font remarquer, que cette toxine rentre dans la catégorie de ces poisons solubles microbiens (poison strychnisant du bacille de Nicolaïer entre autres) qui engendrent l'hypothermie.

Ces auteurs ont aussi reconnu à la toxine diphtérique des effets vaso-dilatateurs violents. Rappelant les lésions congestives et hémorragiques engendrées par la toxine diphtérique et relatées dans les mémoires de Roux et Yersin : « Nous avons remarqué, disent-ils, les mêmes effets chez tous les animaux ; il n'est même pas rare d'observer de gros infarctus. Il est probable que cette vaso-dilatation est la cause de la déperdition considérable de chaleur des animaux intoxiqués et, par suite, est pour une part dans celle de l'hypothermie. »

Ce qui prouve enfin que ces troubles de la température et de la circulation sont bien le fait de la toxine diphtérique, c'est que dans toutes les expériences qu'ils ont faites sur son action chez les animaux, Courmont et Doyon, Enriquez et Hallion ont trouvé que la vaso-dilatation, comme l'hypothermie, ne se montre qu'après une période d'incubation, relativement assez longue. Charrin et Gley (1892-93), Charrin et Barbier (1897). Arloing (1899) ont insisté sur la durée relativement longue de cette phase d'incubation ; ce qui nous explique que dans la diphtérie grave humaine les soupçons de l'entourage ne sont réveillés que lorsque la toxine a déjà imprégné tout l'organisme et ne demande ensuite que quelques heures pour produire les effets désastreux que nous avons décrits. Nous verrons plus loin comment agit la toxine diphtérique pour déterminer ces phénomènes de vaso-dilatation.

Poessler et Romberg en 1896, étudiant chez le lapin l'action des injections pneumococcique, pyocyannique, diphtérique, virent le poison sécrété par le bacille de Lœffler entraîner une paralysie vaso-motrice qui se traduisait par la suppression des réactions vasculaires réflexes.

Enriquez et Hallion en 1898 étudiant l'action de cette toxine, chez un animal sain, et injecté avec du bouillon simple toujours aux mêmes doses, trouvèrent comme dans les cas cités par Courmont et Doyon, une période d'incubation, ne se traduisant par aucun trouble appréciable, mais suivie aussi d'une marche ascendante de la température, virant ensuite à l'hypothermie; des vomissements, des phénomènes convulsifs semblables à ceux que les enfants présentent quelques instants avant la mort; de la dyspnée; l'accélération du pouls qui augmente à mesure que la pression artérielle s'abaisse; tous phénomènes observés dans les formes diphtériques graves.

L'étude de la production des hémorrhagies par la toxine diphtérique sur les animaux, a fait aussi tout spécialement l'objet de nombreuses expériences.

Nous avons déjà cité les expériences relatées dans la thèse de Gauthier (Lyon 1895). Teissier et Guinard avaient été frappés de la fréquence, de l'intensité et de la précocité des gastro-entorrhagies que provoquent, chez le chien, des injections intra-

veineuses de toxine diphtérique et de pneumobacilline.

Charrin et plus tard Courmont, Doyon et Paviot furent les premiers à provoquer la production des hémorrhagies intestinales à l'aide de toxines microbiennes. Ces derniers et après eux Guinard eurent le mérite de pouvoir produire des hémorrhagies avec la toxine diphtérique, fait qui permit de démontrer que les hémorrhagies des maladies infectieuses et en particulier de la diphtérie, n'étaient pas fatalement comme on l'avait cru tout d'abord, la conséquence de la production d'embolies ou de thromboses de diverses natures.

Les chiens sur lesquels avaient expérimenté Courmont et ses collaborateurs avaient reçu la toxine diphtérique dans le système veineux, le plus souvent dans la veine jugulaire.

Les doses allaient de 1 cmc. 5 à 65 cmc. de toxine. Ils faut bien remarquer qu'ils n'avaient employé que les cultures filtrées et qu'il ne s'agissait ainsi que d'intoxication et nullement d'infection.

En un mot Courmont, Doyon et Paviot ont pu provoquer chez le chien avec la toxine diphtérique pure les phénomènes congestifs et hémorrhagiques que nous avons remarqués dans le cours de la diphtérie hémorrhagique, et à l'autopsie des enfants morts de cette terrible maladie. Ces auteurs dans le but d'éliminer toute action étrangère micro-

bienne ou toxique, avaient soumis auparavant une chienne à de grands lavages du tube digestif avec de l'eau bouillie boriquée à 40/1000. L'injection était faite immédiatement après. La mort survenait dans le même laps de temps que pour les autres sujets et l'entérite membraneuse offerte par l'intestin était identique à celle des autres chiens. C'était donc bien la toxine diphtérique qui était directement la cause de ces lésions : c'est une entérite toxique et non infectieuse.

Il serait trop long de pousser plus loin la démonstration en reproduisant les recherches histologiques que ces auteurs firent sur les lésions qu'ils avaient produites chez les sujets de leurs expériences. Elles furent les mêmes que celles constatées chez l'homme mort après avoir présenté des gastro-entorrhagies dans le cours de sa diphtérie.

C'était de la vaso-dilatation poussée jusqu'à l'extravasation dans les points où les capillaires sont mal soutenus (follicules) ; des lésions non seulement congestives mais aussi inflammatoires, avec ou sans diapédèse, mais offrant une exsudation cellulaire constituant une entérite membraneuse. L'intensité de ces troubles était directement proportionnelle à la dose injectée.

On sait d'autre part que chez l'homme la diphtérie grave s'accompagne souvent de phénomènes d'insuffisance hépatique et que des malades gravement atteints peuvent présenter de l'ictère.

Courmont, Doyon, et Paviot, en injectant de la toxine diphtérique dans le système veineux ont pu provoquer en quelques heures chez le chien une hépatite parenchymateuse, rappelant macroscopiquement le foie infectieux de Hanot.

Dans toute maladie, on le sait, on doit compter sur le milieu dans lequel se produisent les attaques morbides. Il faut donc tenir compte de l'état des viscères, du foie et du rein en particulier. On sait d'ailleurs que le foie dégénéré, par exemple, amène des phénomènes d'insuffisance hépatique et notamment d'hémorrhagie. Il est donc possible que ces phénomènes que nous remarquons dans les diphtéries hémorrhagiques et qui sont consécutifs à des lésions de dégénérescence soient dus au même mécanisme.

D'autre part, on concevrait facilement que la toxine diphtérique qui est capable de produire de pareilles lésions chez l'homme sain, ait des effets beaucoup plus accusés, chez les personnes portant des tares, la tare cirrhotique, par exemple.

Enriquez et Haltion, opérant sur les animaux, ont été frappés de la constance de certaines lésions de l'estomac, consécutives à l'action de la toxine diphtérique. Ils injectèrent huit cobayes : l'un avec une culture pure de bacille de Lœffler, les sept autres avec cette même culture filtrée sur porcelaine, c'est-à-dire, exempte de tout microbe. Ils succombèrent tous, le premier en 3 jours, les sept autres entre le 3^e et le 15^e jours, mais tous à l'except-

tion d'un seul présentèrent les mêmes altérations de l'estomac : ecchymoses et ulcérations multiples siégeant surtout au niveau de la région pylorique. Chez 2 chiens injectés sous la peau avec du bouillon toxique filtré on trouva aussi les mêmes symptômes et les mêmes lésions.

Tous les cas présentaient donc entre eux une similitude et ils ne différaient que par l'intensité et l'étendue des lésions.

Après avoir cité les expériences de ces nombreux auteurs, nous devons chercher la raison de cette vaso-dilatation générale capable d'amener les hémorrhagies observées. Enriquez et Hallion, et, après eux, Minne, l'ont recherchée et établie par des expériences.

Avant eux, on admettait, *par simple hypothèse*, qui paraissait vraisemblable d'ailleurs, que la toxine diphtérique paralysait les vaisseaux et engendrait un état de dilatation vasculaire : et on se fondait pour cela sur la congestion des organes et les hémorrhagies capillaires constatées par tous les expérimentateurs.

Pour le prouver on ne pouvait pas s'inspirer de l'étude de la pression artérielle au cours de l'intoxication ; car la courbe descendante qu'elle présente pourrait être regardée comme due à un affaiblissement du cœur ; même en rapportant cette dépression de la circulation à la dilatation vasculaire, il resterait encore à trouver la raison de cette dilatation. Est-elle due à une altération

vasculaire ou à une altération du système nerveux vaso-moteur ?

C'est ce qu'Enriquez et Hallion ont recherché par l'expérimentation. « Nos expériences, disent-ils, démontrent que l'appareil vaso-constricteur se paralyse de plus en plus, au cours de l'intoxication confirmée, si bien qu'à un moment donné, des excitations qui déterminent infailliblement chez un sujet normal des réactions vaso-constrictives, deviennent absolument inefficaces. Cette suppression d'effet se juge par deux résultats : absence de resserrement des organes explorés par la méthode pléthysmographique et absence d'élévation de la pression artérielle, à la suite de ces excitations. »

L'asphyxie et les excitations sensibles qui, chez le sujet normal, déterminent des effets vaso-constricteurs, voient chez les animaux intoxiqués, leurs effets s'atténuer progressivement et se supprimer entièrement à la phase ultime de la maladie. On pourrait objecter que le résultat négatif obtenu tient au défaut des conducteurs ou des centres de sensibilité ; « il n'en est rien, répondent ces auteurs ; car telle excitation sensible qui ne provoque aucun réflexe vaso-constricteur se traduit encore par des mouvements de l'animal et des réactions respiratoires ». « L'expérience, continuent-ils, montre qu'il faut incriminer une paralysie des centres vaso-constricteurs pour expliquer la suppression des réactions vaso-motrices normales.

En effet, ces dernières étant abolies, excitons par un courant paradique d'intensité moyenne le ganglion premier thoracique ou le bout périphérique de l'anneau de Vieussens qui contient la plupart des filets vaso-constricteurs de la moitié correspondante de la tête. Nous verrons la muqueuse nasale explorée par un procédé volumétrique diminuer de volume et manifester par le fait même l'intégrité des voies de conduction vaso-constrictives : ganglions sympathiques et filets sympathiques ainsi que de la fibre lisse des parois artérielles : cette intégrité n'est peut-être et n'est même probablement que relative, mais elle serait suffisante à permettre les manifestations d'activité des centres vulbo-médullaires, si ces centres n'étaient paralysés. « Enriquez et Hallion ont constaté des phénomènes du même ordre du côté de la respiration.

Tous ces phénomènes obtenus après injection aux animaux de toxine diphtérique pure, procèdent donc du mauvais fonctionnement du système vaso-moteur et sont sous la dépendance de l'état de paralysie des centres vaso-constricteurs. Cela ne doit pas nous étonner car le poison diphtérique, ainsi que l'ont montré Roux et Yersin est un poison essentiellement paralysant. Nous avons suffisamment insisté sur ce rôle de la toxine diphtérique, pour qu'on soit tenu d'admettre que c'est bien à elle que sont dus les phénomènes graves, en particulier la diminution considérable de la

tension sanguine et les hémorrhagies, que nous avons décrits en faisant le tableau de la forme hémorrhagique de la diphtérie.

Toutefois quoique nous soyons obligés de donner la première place à la vaso-dilatation d'origine toxine dans la production des hémorrhagies diphtériques, nous ne devons pas passer sous silence les autres causes qui peuvent les favoriser : nous voulons parler des altérations du sang et des vaisseaux. Le sang subit en effet au cours de l'intoxication grave par la diphtérie, des modifications profondes. Elles consistent d'abord en un changement très particulier de la couleur du sang, qui, au lieu d'être d'un rouge plus ou moins foncé, est brun et comparable soit à du jus de pruneaux, soit à du jus de réglisse. Ce sang tache les doigts presque comme le sépia, et communique aux organes qui en sont imprégnés une teinte sale caractéristique.

« Dans quelques cas de diphtérie maligne, dit Gee, dans le *System of Medicine*, l'affection du sang est si profonde que, durant la vie, les lèvres et même toute la surface du corps, sont d'une teinte gris ardoisé, tout à fait différente de celle que donne la dyspnée ou encore la lividité respiratoire. Le sang lui-même est *très sombre* si bien qu'on l'a comparé à du jus de pruneaux ou à de la liqueur d'Espagne. »

« Le pourcentage d'hémoglobine, dit encore *Billings* dans le *Medical Records* tombe parallèle-

ment à la diminution des globules rouges. » Il fait remarquer en passant que dans les cas traités par l'antitoxine, la diminution du nombre des globules rouges est beaucoup moins marquée que dans les cas non traités par cette antitoxine.

Marcel Labbé a fait en 1900 une communication à la Société de biologie sur l'action chimique du microbe sur le sang, et a étudié le processus de réduction de l'hémoglobine dans les cultures microbiennes. Il a distingué aussi les microbes qui donnent constamment et rapidement, à l'air ou sans air, de la métémoglobine, et fournissent une petite quantité d'hémoglobine réduite. La méthémoglobine réduite ainsi persiste indéfiniment. Le sang aseptique, dans les mêmes conditions, subit quoiqu'un peu plus lentement les mêmes modifications. Le deuxième groupe comprend les microbes fortement réducteurs. Le troisième groupe ne se distingue du second que parce qu'il est un peu moins réducteur, et que l'apparition de la méthémoglobine est plus précoce. Cette réduction par les microbes est un phénomène biologique général en rapport avec le besoin d'oxygène que présentent les bactéries. M. Labbé place le bacille diphtérique dans le premier groupe.

Ces expériences mettent en lumière les propriétés réductrices des bactéries, et, en ce qui nous concerne, celles du bacille diphtérique. Cette donnée nous permet de nous rendre compte en partie des modifications du sang dans la diphtérie.

Il est encore un fait qu'ont constaté Roux et Yersin (2^e mémoire) et après eux nombre d'auteurs, c'est que le sang des animaux morts de diphtérie est peu coagulable.

Il est rationnel d'admettre que ce défaut de plasticité du sang *sepia* des diphtéries soit une cause importante d'hémorrhagie chez l'homme.

Le professeur Jaccoud divise les hémorrhagies en deux classes : les hémorrhagies vraies et les pseudo-hémorrhagies.

En ce qui concerne ces dernières, elles seraient consécutives à un état spécial du sang : c'est presque toujours par défaut de plasticité du sang qu'elles se produisent. Ce défaut de plasticité n'est pas attribué par lui aux causes que nous en avons données.

Cet état que Robitansky appelait *hydrémie* n'amène pas à proprement parler une hémorrhagie. Mais toutes les fois qu'à l'état dyscrasique du sang, il ne s'ajoute pas une altération des vaisseaux, le sang ne passe pas en nature ; le sérum passe seul coloré par l'hémoglobine dissoute à travers la paroi vasculaire. C'est ce qu'on a pu appeler de l'œdème coloré. Mais cette sorte d'hémorrhagie n'est plus acceptée sans conteste, car on trouve toujours des globules rouges plus ou moins altérés dans toutes les suffusions sanguines diphtériques. Mais en éliminant la part qu'ajoute à l'hémorrhagie l'état anormal des vaisseaux, nous ne pouvons expliquer ce phénomène

que par une diapédèse de globules rouges. Rien ne s'oppose à ce qu'elle soit admise. L'observation sur la queue du têtard, surtout lorsqu'on fait intervenir la coloration de l'acide osmique, le démontre nettement. « On conçoit d'ailleurs (Girard 1885) qu'un globule rouge puisse passer à la suite d'un globule blanc, en s'allongeant, s'étirant, puisque l'élasticité est la propriété caractéristique qu'ils mettent en usage pour passer dans les capillaires d'un diamètre inférieur au leur. Cette diapédèse existe à l'état normal, et nous l'avons déjà dit, c'est celle qui rend compte de la présence des globules rouges dans les vaisseaux lymphatiques : mais certaines lésions, certains troubles la mettent mieux en évidence.

Dans la diphtérie, les hémorrhagies peuvent se produire à la surface de la peau ou de la muqueuse, où elles se traduisent tantôt par une simple infiltration, tantôt par un véritable écoulement de sang. Elles peuvent exister sans lésions vasculaires et sont sous la dépendance immédiate du système nerveux vaso-moteur. On peut ainsi concevoir qu'il y ait diapédèse de globules sans le secours d'une rupture ou d'une lésion des tuniques vasculaires.

Avant de nous occuper des altérations vasculaires, nous ne saurions oublier de parler d'une autre modification sanguine que nous rencontrons dans presque tous les cas de diphtérie, et toujours dans les cas de diphtérie hémorrhagique.

Nous voulons parler de la diminution des globules rouges. De 5.500.000 ou 6.000.000, elle peut atteindre 4.000.000 et même 3.500.000. Les malades sont atteints d'une anémie directement proportionnelle au degré d'intoxication. Les pertes de sang déterminées par les hémorrhagies, n'entrent que pour une part en général minime, dans l'apparition de l'anémie chez nos malades ; car on la constate plus ou moins intense dans presque tous les cas de diphtérie. Elle est surtout le fait d'intoxication du sang (*blood expoliation* de Dyce Duckworth). Parlant de la diphtérie grave : « Rien, dit Trousseau, ne tend plus à amener, que cette forme de diphtérie, la liquéfaction du sang. Il n'est point de maladie qui jette dans un état d'anémie plus tranchée, de cachexie plus rapide : la diminution des globules du sang est plus considérable encore dans cette affection, que dans l'état presque exangue qui succède aux hémorrhagies abondantes, aux saignées répétées, et à l'intoxication hydrargyrique »,

Cette diminution des globules rouges est due à des phénomènes d'hématolyse qui ont fait déjà l'objet de quelques recherches.

Panfick et Hayem furent les premiers à établir la notion de l'existence d'agents *organiques* globulicides. Les élèves de M. Metchnikoff, M. Bordet en particulier, tentent les premiers d'obtenir des sérums hémolytiques. Bordet établit le processus intime suivant lequel s'effectue l'hémolyse et la

bactérolyse grâce à l'action de l'*alexine* et de la *sensibilisatrice*. Il démontra qu'il convient d'attribuer au stroma des globules rouges, la propriété que possèdent ces globules d'absorber l'*alexine* en présence de la *sensibilisatrice*.

On ne tarda pas à reconnaître à des substances particulières sécrétées par certains microbes des propriétés hémolytantes. Ces hémolysines comme on les a appelées, si peu toxiques qu'elles soient, ont certainement, on ne saurait le nier, une parenté avec les vraies toxines.

« La propriété, dit Besredka, (Bulletin de l'Institut Pasteur 1903), que certains microbes possèdent de dissoudre les globules rouges, n'est pas évidemment un fait du hasard ; c'est certainement un des modes d'action du microbe, et l'hémolysine est un de ses produits solubles par lesquels il réagit sur les cellules de l'organisme ».

La première en date, l'hémolysine tétanique, fut découverte par Ehrlich et étudiée par son élève Madsen. Leurs recherches ont servi de point de départ à toute une série de recherches sur les microbes hémolytiques. On a pu ainsi se rendre compte de l'existence d'une staphylolysine (Neisser et Wechsberg), d'une pyocyanolysine (Bulloch et Hunter), d'une typholysine (E. et P. Levy), d'une streptocolysine (Besredka), d'une colilysine (Kayser).

À côté des microbes qui laissent facilement diffuser leur diastase hémolytique dans le liquide

ambiant, il y en a d'autres, qu'on n'arrive à mettre en évidence qu'à la condition de mettre le sang en contact intime avec les cultures entières non filtrées (Besredka). C'est ce que l'on constate avec le bacille diphtérique. Mais on a constaté également que toutes les races de bacilles diphtériques n'étaient pas hémolysantes au même degré ; certaines ne le sont même pas, le n° 261 par exemple.

C. Lubenau (Centralblatt f. Bakteriologie) (1901) a étudié à ce point de vue 7 races de bacilles. Six d'entre elles étaient hémolysantes. Une seule ne l'était pas, elle provenait de la gorge d'un enfant suspect de diphtérie. Elle différait des autres races en ce qu'elle ne présentait pas la double coloration de Neisser et que la quantité d'acide formée en 24 heures restait très au-dessous de la normale.

Nous retiendrons des expériences que cet auteur et d'autres comme Paltauf (de Vienne) ont faites à ce sujet, que des bacilles diphtériques, ont, au moins, les races très virulentes, un pouvoir hémolytique indéniable, et que nous devons rapporter à ce pouvoir qu'ils possèdent en même temps que le staphylocoque et le streptocoque, les phénomènes d'hémolyse que nous avons constatés dans le sang des diphtéries malignes.

Nous venons de parler des altérations que subissait le sang sous l'influence de la toxine diphtérique et de son hémolysine ; nous avons vu aussi précédemment que, sous la même influen-

ce, les vaisseaux présentaient de la dilatation pouvant aller jusqu'à la rupture. Nous devons maintenant nous demander si d'autres causes n'existent pas qui prédisposent à ces ruptures vasculaires et les favorisent.

Ne peut-il pas se produire sur les parois des vaisseaux des lésions d'origine toxique ou septicémique capables de les rendre moins résistantes et de rendre possible leur rupture?

Nous savons que les intoxications peuvent produire des lésions d'endartérite (alcoolisme), de dégénérescence, en particulier de dégénérescence graisseuse. Nous attribuerons, les résultats donnés par l'expérimentation nous le permettent, un rôle semblable à la toxine diphtérique comme aux autres toxines déversées dans la circulation par les autres microbes associés au bacille diphtérique.

Mais une autre cause peut être trouvée dans la présence dans le sang, des bactéries dont l'influence se manifeste directement sur les tuniques vasculaires et sur les tissus. Aussi sommes-nous amenés à nous demander si le bacille diphtérique, reste toujours localisé au point initial de l'infection ou s'il peut dans certains cas diffuser dans le sang et les organes.

Roux et Yersin l'ont établi (*Annales de l'Institut Pasteur* 1888): on ne trouve le bacille spécifique que dans les fausses membranes et ce bacille est absent ou très rare dans le sang et les organes

des malades qui ont succombé à la diphtérie. Le bacille de la diphtérie ne pullule pas, d'après eux, dans le sang ni dans les organes.

Mais d'autres auteurs, au contraire, Frosch, Kolisko et Paltauf, Wright, Barbier et Tollemer, Nowak, etc, ont cherché à démontrer que le bacille de Lœffler se rencontre assez ordinairement dans le sang et les organes, (leurs examens étaient faits après la mort). Or ce bacille ne se trouve jamais *seul* malgré les affirmations de ces auteurs.

Des expériences entreprises par Métin (*Annales de l'Institut Pasteur* 1898) il résulte que le bacille diphtérique, introduit à l'état de pureté dans le système veineux du lapin, ne se retrouve pas au microscope, qu'il ne pullule pas dans les organes. Après inoculation sous-cutanée ou intra-veineuse on ne le trouve que rarement et isolément.

Il faut faire de largesensemencements pour obtenir quelquefois une seule colonie.

Nous ne saurions mieux faire que de citer les paroles de M. le docteur Métin, lui-même : « En
« analysant de près la communication faite par
« M. Richardière à la Société médicale des Hôpi-
« taux le 2 janvier 1898, on voit que dans les obser-
« vations dont il apporte les résultats, le bacille de
« Lœffler était toujours retrouvé en compagnie du
« streptocoque et du staphylocoque. Nous avons
« pensé que la présence de ces microorganismes
« n'était pas étrangère à la diffusion du bacille
« diphtérique constatée par cet auteur, et nous

« avons fait une nouvelle série d'expériences dans
« le but de déterminer si, en réalité, le streptocoque
« et le staphylocoque ont une influence sur la pullu-
« lation du bacille diphtérique dans les organes.
« Nous avons donc inoculé dans la veine à des
« lapins, des cultures sur sérum émulsionnées
« dans du bouillon stérile, en ayant soin d'ajouter
« à cette émulsion une culture en bouillon de strep-
« tocoque ou de staphylocoque. »

Le premier lapin ayant reçu dans une veine une culture de bacille de Lœffler de 24 heures diluée dans un centimètre cube de bouillon, et à laquelle on avait ajouté 1/10 de centimètre cube de culture en bouillon de streptocoque âgée de 24 heures, mourut 52 heures après l'inoculation. Une, deux, quatre, six, huit heures après l'inoculation, les préparations de sang de l'oreille montrent la présence de streptocoques et de bacilles diphtériques. A l'autopsie, lesensemencements d'organes donnent du bacille diphtérique avec du streptocoque.

D'autres lapins, inoculés avec un mélange de bacille diphtérique et de streptocoque ou de staphylocoque, ont donné les mêmes résultats. La mort est survenue après 28 heures pour un sujet, après 30 à 50 heures pour les autres.

Ces expériences montrent que l'inoculation d'un mélange de bacilles de Lœffler et de streptocoques ou de staphylocoques donne une allure plus sévère que lorsque le bacille diphtérique est *seul* inoculé,

et que le bacille ne disparaît ni du sang ni des organes, et qu'on le retrouve toujours quand il est associé, à quelque moment qu'on puise le sang dans l'oreille ou dans l'exsudat du point d'inoculation. (Métin).

Le bacille de Lœffler ne pullule donc pas dans les organes lorsqu'il a été introduit *isolément* dans l'organisme; et il est un fait définitivement établi, c'est que pour le retrouver dans le sang ou les organes, il faut ne faire l'autopsie que tardivement après la mort, et, d'autre part, qu'il soit associé à d'autres microorganismes tels que le streptocoque et le staphylocoque.

Nous comprenons dès lors que de cette présence de microbes associés dans le sang résulte une évolution plus sévère de la maladie et qu'on puisse observer des symptômes qu'on ne rencontre pas ou très rarement dans les diphtéries ordinaires.

Il n'y a pas seulement addition des symptômes de l'une et l'autre infection. « C'est une véritable association d'où naît une exaltation réciproque de la virulence des microbes en présence et de laquelle résulte une maladie à part, qui n'est à proprement parler ni de la diphtérie, ni de la streptococcie, mais plutôt la combinaison des deux infections » (Sevestre).

Avant de terminer, disons que ces streptocoques ou staphylocoques associés au bacille de Lœffler peuvent ajouter à la toxi-infection des diphtéries mixtes l'action néfaste de leur hémoly-

sine. Car si nous ne pouvons pas dire que le bacille diphtérique a dans tous les cas une action hémolysante, nous savons que le streptocoque et le staphylocoque secrètent toujours une hémolysine.

« En réalité, dit Besredka, nous ne saurions pas dire si elles n'ont pas une affinité plus grande pour d'autres cellules de l'économie que pour les globules rouges; en d'autres termes, nous ne saurions dire si ces hémolysines bactériennes ne mériteraient pas plutôt de s'appeler néphrolysines ou névrolysines, etc... Peut-être ces produits bactériens que nous qualifions jusqu'à nouvel ordre d'hémolysines jouent-ils un rôle dans les associations microbiennes? »

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (DEGUY, 1900) Résumée.

Hématémèses.

R..., Jules 5 ans 1/2, entré 30 juin aux Enfants Malades.
Antécédents. — Rougeole.

Début de la maladie par vomissements et diarrhée, trois jours après seulement mal de gorge.

Le malade entré à l'hôpital avec du tirage. On le tube immédiatement. L'examen de la gorge au moment du tubage montre de grosses amygdales déchiquetées, et recouvertes de fausses membranes blanc-jaunâtres, dont il expulse une partie au moment de la pénétration du tube.
T. du soir 38° 4.

Dans la nuit du 1^{er} au 2 juillet, les fausses membranes obstruent le tube. L'enfant est détubé, puis retubé.

Le 1^{er} juillet la température du matin est 38° 2, le soir 38° 6.

Le lendemain l'enfant est pâle, abattu, sans ganglions, sans gonflement du cou. Il crache à nouveau de fausses membranes, on lui refait une injection de 20 centimètres de sérum. Il en avait déjà reçu 30 à son entrée.

Le pouls étant faible et rapide, on fait une injection de sérum artificiel et de caféine.

Vers midi, dyspnée intense, état syncopal. Nouvelle injection d'éther et de caféine. Le détubage montre le tube bouché et fait cesser le tirage. Mais la dyspnée persiste.

A l'auscultation, rien au poumon ; au cœur, rythme foetal.

Enveloppements froids.

Vers 5 heures, il expectore une certaine quantité de liquide noirâtre évaluée à une centaine de grammes. A 6 heures nouvelle hématomèse. La mort survient presque aussitôt.

Pas d'albumine dans les urines.

Le 2 au matin 38° 4, un peu avant la mort 40° 4.

Examen des pièces :

Pas d'adhérences pleurales.

Congestion, un peu de bronchite capillaire et d'emphysème marginal dans le poumon gauche.

Congestion et bronchite dans le lobe inférieur du poumon droit.

Pas de broncho-pneumonie.

Cœur mou, flasque, un peu dilaté, pâle. Mitrale et les sigmoïdes sont saines ainsi que la tricuspide.

Le cœur droit assez dilaté contient des caillots fibrineux, surtout dans l'oreillette et l'auricule.

L'aorte est indemne, de même le péricarde.

Les reins, de volume normal, ne présentent aucune lésion, si ce n'est un certain degré de pâleur de la substance corticale.

Le foie, de volume normal, pèse 620 grammes et présente les lésions suivantes : adhérences du grand épiploon sur la face supérieure du lobe droit, à la partie postérieure adhérences au diaphragme. Stase sanguine assez marquée dans les espaces portes et sus-hépatiques. Le parenchyme est de coloration terreuse. Vésicule biliaire distendue, sans calculs.

Pharynx violacé, sans foyers ecchymotiques. A l'ouverture du larynx, on trouve sous la face inférieure de l'épiglotte des fausses-membranes diphtériques peu étendues.

L'œsophage présente à sa partie moyenne une arborescence vasculaire mais pas d'ulcération.

La trachée est saine ; légère hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques. L'intestin, légèrement congestionné, sans lésions de la muqueuse.

L'estomac dilaté, contient une certaine quantité de liquide formé d'environ 800 grammes de sang digéré, couleur marc de café. La muqueuse lavée doucement sous un filet d'eau présente des ecchymoses; d'apparence purpurique, rappelant assez bien un piqueté scarlatiniforme. Le maximum des lésions était au niveau du cardia et de la petite courbure.

A l'œil nu on constate de minimes ulcérations à peine de la grosseur d'une tête d'épingle. Congestion partielle des vaisseaux sous-muqueux. Les rameaux sanguins dessinent des arborescences très nombreuses allant aboutir aux points purpuriques.

Les coupes histologiques de l'estomac faites au niveau des érosions de la muqueuse et colorées à l'hématéine aurantia, montrent la couche glandulaire partiellement ou totalement détruite. Le fond de l'érosion est limité par une mince couche de tissu embryonnaire.

A côté des érosions, là où la muqueuse n'est pas détruite, on constate deux ordres de lésions :

1° Une couche de tissu embryonnaire inflammatoire en îlots entre les glandes et la muscularis. Ces îlots inflammatoires s'observent également par place en plein tissu glandulaire.

2° Aux points inflammatoires maxima, les glandes se colorent plus difficilement et commencent à entrer en dégénérescence.

A côté de ces lésions, signalons les lésions des vaisseaux dont les parois ne sont pas altérées, mais dont la cavité est distendue et thrombosée,

Si bien qu'on pourrait résumer en quelques mots les altérations observées :

Thromboses vasculaires, gastrite sous-muqueuse, interstitielle et glandulaire. Exulcérations superficielles.

OBSERVATION II (Résumée) GOODALL.

Epistaxis ; ecchymoses sous-cutanées ; hémorrhagies nasales, buccales, rectales.

F..., fillette, 10 ans, entrée le 10 août 189 .

Début par mal de gorge et vomissement. A son entrée, la malade est très pâle, très affaissée. Œdème considérable du voile du palais, de la gorge ; les amygdales, la luette, le voile sont recouverts de fausses membranes. Tuméfaction du côté gauche du cou, léger écoulement nasal.

Dans les jours qui suivent, œdème local très marqué, urines albumineuses, épistaxis.

La pâleur va croissant, l'affaissement du début a fait place à l'agitation, au délire. Hémorrhagies nasales, buccales, rectales. Ecchymoses sous cutanées. Fétidité de l'écoulement nasal et buccal. Mort.

La température, d'abord de 99° 2, puis 100° 2 F., tombe ensuite au-dessous de la normale.

OBSERVATION III (GOODALL).

Epistaxis, taches ecchymotiques, hématomérose.

F..., 5 ans, entrée le 11 août 189 . Début par mal de gorge et épistaxis.

A son entrée, la malade est en très mauvais état, la bouche, les lèvres, la gorge sont enduites d'un épais enduit sanguinolent ; l'haleine fétide. Ecoulement nasal. Les ganglions de l'angle de la mâchoire sont tuméfiés.

Le 13 août. Plusieurs épistaxis successives. Petites taches ecchymotiques siégeant à la partie inférieure du tronc et des jambes. La malade a vomé du sang : le voile du palais, les amygdales sont recouverts d'un enduit sanieux et sanguinolent. Mort. La température n'a jamais dépassé 99° F.

OBSERVATION IV (GOODALL)

Epistaxis ; hémorrhagies nasales et buccales.

Fille, 4 ans, entrée le 10 novembre.

Vomissements et mal de gorge au début.

Écoulement nasal sanguinolent, abondant. Engorgement ganglionnaire de l'angle de la mâchoire.

Le lendemain, beaucoup d'albumine, epistaxis, haleine fétide.

Dans les trois jours qui suivent, vomissements, suintement sanglant par la bouche et le nez.

5 jours après son entrée la malade meurt après avoir présenté dans les dernières heures des vomissements abondants, de l'anurie.

Température de 98°8', F. au début, 100°8, puis hypothermie.

OBSERVATION V (GOODALL)

Taches ecchymotiques ; hémorrhagie. vaginale et rectale ; hématomèse ; hémorrhagie sous-conjonctivale

Fillette 9 ans. Début le 22 octobre. Entrée à l'hôpital le 25 octobre.

Diphthérie maligne dès le début. Œdème considérable de la gorge recouverte de fausses-membranes épaisses.

Ecoulement nasal, haleine fétide.

Ganglions cervicaux ; température 101° F.

26 octobre. — Albumine dans les urines. T° du matin 99°4, du soir 100°4.

27 octobre. — Nausées dans la nuit. Pouls à 102°. T. du matin 99°4, du soir 100°2.

28 octobre. — Pas d'urine depuis la veille. Pouls à 108°. Pouls à 94, irrégulier.

Dans la journée, un peu d'urine, albumine. T. du matin 98°6. T. du soir 99°6.

29 octobre. — Peu d'urine, pouls à 100, respiration à 16. Taches ecchymotiques sur les jambes. T. du matin 66°4, du soir 98°4.

30 octobre. — Mauvaise nuit. Pas d'urine.

Membranes sanieuses sur le palais, la luette, d'odeur très fétide. Pouls à 60, irrégulier. Vomissements de sang noir. Pouls à 66. T. du matin 97°, du soir 98°4.

31 octobre. — Hémorrhagie *vaginale et rectale*, saignement des gencives et du nez.

Subdélire. Le pouls, au poignet, n'est pas perceptible. Pas d'urine. Le cœur bat faiblement et irrégulièrement à 72. 9 vomissements pendant la nuit ; une hématomèse. Paralyse du voile. Hémorrhagie sous-conjonctivale. Les taches hémorrhagiques des jambes se sont élargies ; le soir convulsions ; mort. Température du matin 97° F. du soir 97° 6 ; 7 selles dans les 12 dernières heures. Anurie terminale.

A l'examen post-mortem : peau anémiée, cireuse ; Gorge sale, infiltrée de sang. Pas de fausses-membranes dans la trachée et les poumons. Poumons, cœur, vaisseaux normaux. Taches ecchymotiques au niveau du sterno-mastoï-

dien ; de même hémorrhagies des amygdales, oesophage sain.

L'estomac contient du sang à demi digéré. Muqueuse stomacale congestionnée. Au-dessous d'elle extravasation sanguine. Intestin normal ; dans l'intestin grêle petite quantité de matière noire comme du goudron ; la rate n'est pas hypertrophiée. Hémorrhagies dans les lames péritonéales.

Les reins pèsent 5 onces $3\frac{1}{4}$, se décortiquent facilement. La substance corticale est un peu épaissie. A leur surface un ou deux points hémorrhagiques ; bassinets, uretères normaux. Sur la muqueuse vésicale, extravasations sanguines noires. Utérus normal.

OBSERVATION VI (GOODALL)

Hémorrhagies nasales et buccales ; hémorrhagies rectales ; ecchymoses.

Fillette 6 ans $1\frac{1}{2}$ admise le 22 septembre, malade depuis le 20.

A son entrée, membranes sur les amygdales, engorgement ganglionnaire, écoulement nasal.

Le lendemain, les symptômes locaux augmentent ; le cœur est irrégulier. Pas d'albumine.

Les jours suivants, l'albumine apparaît, puis viennent des vomissements, des hémorrhagies nasales et buccales. Il y a du sang noir dans les selles. La bouche est obturée par des croûtes. Petites hémorrhagies sous-cutanées de la région sacrée ; température tombe au-dessous de la normale. Mort.

OBSERVATION VII (GOODAL).

Rash ; ecchymose ; guérison.

Fillette, âgée de trois ans, admise le 22 août, malade depuis le 16.

A son admission, beaucoup de fausses membranes dans la gorge.

Le 7 septembre. — La gorge est redevenue libre. Mais dès le 4 septembre, albumine. La quantité d'urine va en décroissant.

Le 10 septembre. — Rash abondant des pétéchies sur les extrémités inférieures.

Le 12 septembre. — L'urine contient du sang.

1^{er} octobre. — Large ecchymose située au côté gauche de la face.

La malade entre en convalescence, soit le 24 octobre.

La température d'abord élevée, était retombée ensuite au-dessous de la normale.

OBSERVATION VIII (résumée). HILBARD.

**Exulcération et érosions gastriques. Hématémèse.
Mœlen. Mort.**

Fille de trois mois : bacille de Lœffler dans le pharynx, mais sans fausses membranes : mœlena au 13^e jour : mort au 16^e.

Autopsie. — Sur la paroi postérieure de l'estomac, près de la grande courbure et du pylore se voient deux grandes pertes de substances elliptiques, de plusieurs centimètres de long. Leurs bords sont décollés par places : leur fond atteint la sous-muqueuse. Entre elles est une aire parsemée de plusieurs érosions ponctiformes, circulaires, superficielles. Reins pâles, mais foyers de néphrite avec streptocoques. Nodules de broncho-pneumonie.

Examen histologique. — Bords nécrotiques, décollés d'un côté. Sur ce point le tissu conjonctif de la sous-muqueuse a subi la nécrose fibrinoïde. La base de l'ulcère est formée de tissu nécrotique qui s'étend par place à travers la sous-muqueuse et la musculieuse : il y a là un amas fibrinoïde. Il n'y a point de tissu de granulation ; point de réaction inflammatoire. Dans la sous-muqueuse, au voisinage des bords : infiltration embryonnaire abondante ; quelques thrombozes hyalines des petits vaisseaux sanguins. L'auteur fait remarquer que cette nécrose fibrinoïde du tissu connectif et ces thrombus hyalins rappellent ceux qu'on observe parfois au-dessous des fausses membranes de la diphtérie.

OBSERVATION IX (MONCÉ)

Epistaxis ; hémorrhagie intestinale. Mort.

Garçon de 9 ans, atteint d'angine diphtérique maligne avec envahissement de la muqueuse nasale et adénopathies cervicales volumineuses. L'injection sérothérapique ne fut pratiquée ici qu'au dixième jour de la maladie, alors que le voile du palais et la luette, recouverts de fausses membranes encore très adhérentes, se trouvaient déjà complètement paralysés. A la suite de cette injection ces fausses membranes parurent se détacher et l'état général s'améliorer. Mais on vit bientôt survenir une épistaxis abondante. Le lendemain, après une seconde injection du sérum antidiphtérique, apparut une hémorrhagie intestinale que rien ne put arrêter (ergotine, glace sur le ventre) et à laquelle le petit malade ne tarda pas à succomber.

OBSERVATION X (MONCÉ)

Hémorrhagie intestinale.

Cette observation concerne l'auteur lui-même qui contracta une angine diphtérique en soignant l'enfant dont l'observation vient d'être relatée. A la suite d'une injection

sérothérapique faite le 5^e jour de la maladie notre confrère fut pris également d'une hémorrhagie intestinale assez forte pour déterminer passagèrement des phénomènes de collapsus cardiaque. La guérison fut des plus longues.

OBSERVATION XI (In th. GLYOTTE, n° 990)

Epistaxis.

**Eruption purpurique autour du point d'injection
du sérum. Anurie persistance. Mort subite.**

Chaumette Jeanne, âgée de 8 ans 1/2, entre le 15 octobre 1897. Rougeole à 2 ans, varicelle il y a 6 mois. Malade depuis 6 jours ; fièvre, mal à la gorge, voix éteinte, ne tousse pas, pas d'enfants malades dans le voisinage.

Le larynx est resté complètement libre.

Entrée d'abord aux douteux où elle reçoit 30 cm. de sérum de Roux.

17 octobre. — Adénite et péri-adénite. Erythème vague sur le corps. A gauche, débris de fausses membranes : l'enfant en a rejeté une quantité très notable au lavage. Jetage séro-sanguinolent.

L'amygdale droite énorme a l'aspect gangréneux,

La gorge répand une odeur fétide qui tend à s'atténuer
Anurie avec tendance à l'hypothermie.

Pouls petits, 130 pulsations.

Epistaxis abondante.

Tout le fond de la gorge est noirâtre et saigne au moindre attouchement.

Examen bactériologique. — Sérum : bacilles longs enchevêtrés abondent : culture très riche, nombreux cocci. Agar : peu poussé.

18 octobre. — Anurie persiste. Sur les amygdales et le voile du palais, il y a des détritits grisâtres ; les amygdales grosses sont rouges.

Examen bactériologique. — Sérum : culture abondante de bacilles diphtériques ; nombreux amas de cocci en diplocoques et courtes chaînettes. Agar : colonies punctiformes.

19 octobre. — Anurie persiste, un peu moins intense ; érosions sur les lèvres avec petites hémorragies. Amygdales recouvertes de fausses membranes épaisses grisâtres ; les amygdales sont énormes. Petit érythème purpurique au niveau de la piqûre d'injection de sérum.

20 octobre. — L'enfant meurt subitement. Pas d'autopsie.

OBSERVATION XII (STEPHENS et PARFITT).

Epistaxis ; purpura : Mort.

M. B..., 13 mois, entre à l'hôpital le 12 mars 1895, malade déjà depuis cinq jours. On constate la présence de fausses membranes sur les amygdales, le voile du palais ; l'enfant présente en outre du jetage nasal. On pratique l'ensemencement de la gorge qui révèle le bacille diphtérique.

Le 16 mars, expulsion par le nez d'une large membrane s'accompagnant d'épistaxis. Le 20 mars, apparition d'une

éruption d'urticaire sur les fesses qui s'étend ensuite sur tout le corps : cette éruption commence à disparaître le 23, laissant à sa suite des taches pigmentaires ; elle avait débuté au niveau de la piqûre de sérum. Le 26 mars un nouveau rash érythémateux apparaît sur les fesses, le dos, et de là s'étend à l'abdomen et à la face. Le jour suivant, l'apparence était purpurique et la peau toute entière prenait une teinte brunâtre. Le 30, convulsions, la bouche est déviée à gauche, les yeux convergent, le cœur faiblit. L'enfant meurt d'asthénie.

Dès le début, la température avait suivi une marche progressivement ascendante. Du 26 au 28 elle varia entre 100°4 et 103°8. Farenheit ; cinq heures avant la mort elle tomba brusquement à la normale.

Trois autres enfants reçurent des injections de sérum prélevé dans les flacons dont on s'était servi pour notre malade, le premier fut injecté avec le sérum du premier flacon, le deuxième avec celui du second, le 3^e avec du sérum prélevé dans les deux flacons. Celui-ci eut une éruption d'urticaire qui débuta le 28 mars, simultanément sur les bras, les cuisses, le corps et autour du lieu d'injection et se généralisa quelques heures après.

Cette éruption avait presque entièrement disparu le 2 avril sans laisser traces de pigmentation. On était en présence de l'éruption ordinaire due au sérum et non de purpura.

L'élévation continue de la température, l'éruption hémorrhagique, l'issue fatale fit écarter tout soupçon à l'égard du sérum et on pensa à une septicémie, cette opinion fut justifiée par l'examen post-mortem.

Examen après la mort : 1^{er} avril 1895.

Apparences extérieures. — L'aspect du corps est celui d'un enfant de bonne constitution. OEdème des pieds et

des mains. Au niveau des malléoles, et de la face dorsale des pieds on note plusieurs taches purpuriques.

Pharynx, larynx et trachée. — Pas de membranes, mais rougeur généralisée du larynx et de l'isthme.

Poumons. — Les deux poumons sont affaîssés. Les ganglions bronchiques sont augmentés de volume ; la cavité pleurale contient du liquide clair.

Péricarde. — Contient une quantité considérable d'un liquide trouble tenant en suspension des éléments floconneux ; le péricarde cependant ne présente aucune trace d'inflammation.

Cœur. — L'oreillette droite est remplie d'un caillot antemortem au centre duquel on relève un peu de pus.

Cavité péritonéale. — Renferme une petite quantité de liquide, quelques éléments floconneux d'origine lymphatique.

Estomac. Normal.

Intestin. — Les plaques de Peyer étaient augmentées de volume, mais non ulcérées.

Foie, rate, capsules surrénales. — Normale.

Reins. — Poids de chacun, 3 onces. Ils sont durs et augmentés de volume. L'enveloppe fibreuse est pâle et épaissie.

Ganglions abdominaux. — Sont en général plutôt rouges et gris.

Tête. — L'espace sous-arachnoïdien renferme une quantité anormale de liquide légèrement trouble. A la partie supéro-antérieure des lobes cérébraux, entre l'arachnoïde et la pie-mère une sorte de membrane recouvre les vaisseaux. L'inflammation apparaît plus évidente au niveau de la convexité que de la base du cerveau.

L'oreille moyenne de chaque côté contient du pus. La muqueuse est rouge.

Examen bactériologique.

1° Pendant la vie.

Gorge. — Bacille diphtérique. Diplocoque, streptocoque staphylocoque.

Jetage de l'oreille. — Bacille diphtérique et diplocoques.

2° Après la mort.

Cerveau. — Diplocoques encapsulés et staphylocoques.

Cœur. — Diplocoques encapsulés.

Oreille. — Diplocoques encapsulés. Staphylocoques. Bacille diphtérique.

Rate. — Diplocoques encapsulés.

Une culture de diplocoques trouvés dans le cœur tua la souris en 36 heures.

Les diplocoques furent trouvés en abondance dans le sang de la souris. Cultivés, la culture pure nous démontra que c'étaient des pneumocoques.

Dans ce cas donc il y eut septicémie dont l'agent était le pneumocoque.

Après la mort on ne trouva le bacille diphtérique ni dans le sang, ni dans la rate, les poumons ou le larynx, mais seulement dans l'oreille et le pharynx.

OBSERVATION XIII

Mort. — Purpura. — Ecchymoses gastriques.

A. H..., 4 ans. Entre à l'hôpital le 30 décembre 1896. il arrive mourant et meurt le même jour peu de temps après son entrée.

L'examen post-mortem fut fait le lendemain, le 31 décembre.

Examen après la mort.

Apparences extérieures. — Légèrement rachitique, quelques taches purpuriques sur le corps, et en particulier au niveau des aines et derrière les oreilles.

Naso-pharynx. — Le naso-pharynx tout entier présente un état escharifiant, de telle sorte qu'il est impossible de faire là, la part de la diphtérie.

L'isthme et les amygdales sont intacts, sauf en un point sur le bord gauche du voile du palais.

Ganglions du cou. — Augmentés de volume.

Larynx et trachée. — Normale. Pas de signes d'inflammation, pas de membranes.

Poumons. — Très congestionnés. A la section on note plusieurs points, qui très probablement, sont dus à de la broncho-pneumonie. Epanchement pleurétique dans les deux plèvres.

Cœur. — Normal.

Estomac. — Contient un peu de liquide noir, probablement du sang altéré. La muqueuse est congestionnée et laisse voir un grand nombre d'hémorrhagies ponctiformes.

Foie. — Poids, 15 onces. Beaucoup de petites extravasations sanguines à la surface. Parenchyme normal.

Rate. — Normale.

Lymphatiques abdominaux. — Normaux.

Reins et capsules. — Poids : chacun 5 onces, apparence normale.

Examen. — Bactériologique.

Cœur. — Bacille diphtérique et streptocoques, 5 cc. de culture pure de ce bacille diphtérique vieille de 48 heures tue le cobaye en 36 heures.

Poumons. — Nombreux bacilles diphtériques, 5 cc de culture pure âgée de 48 heures tue le cobaye en 40 heures.

Pharynx. — Bacille diphtérique : streptocoques et autres microbes, les bacilles diphtériques et streptococciques prédominent. 5cc de culture pure de bacille diphtérique, âgée de 48 heures tue le cobaye en 40 heures.

Larynx et trachée. — Nombreuses colonies de bacille diphtérique.

Rate. — Bacilles diphtériques en petit nombre.

Reins. — Streptocoques : Bactérium coli et aussi bacilles diphtériques ; il ne fut pas fait de séparation.

Moelle osseuse. — Nombreux streptocoques, pas de bacilles diphtériques.

OBSERVATION XIV (BULL)

Mort. — **Ecchymoses multiples et taches purpuriques.**
Hémorrhagie au niveau de l'épiploon.

Homme de 45 ans ; entré à l'hôpital avec un affaiblissement extrême ; couvert de taches sanguines, particulièrement au niveau des extrémités inférieures avec odeur très fétide, gangréneuse de la bouche.

La maladie remonterait, d'après les renseignements du malade, à 2 jours. Deux jours plus tard il était mort.

A l'autopsie, au niveau du pharynx et du larynx, muqueuse parsemée d'ecchymoses. Sur l'amygdale droite, la moitié du voile et la racine de la luette : escharre profonde et gangréneuse.

Les ganglions lymphatiques du cou sont doublés de volume ; taches hémorrhagiques non seulement dans la peau, dans les muscles de la poitrine, de l'abdomen, des extrémités, mais aussi dans les plèvres, le péricarde, surtout au niveau du revêtement péricardique du ventricule droit du cœur, ainsi qu'au niveau de l'endocarde des ventricules droit et gauche. On en trouve aussi dans le diaphragme, à la surface du poumon, au niveau de la séreuse du foie, de l'estomac, de l'intestin.

La muqueuse de l'estomac est parsemée de foyers hémorrhagiques du volume d'une tête d'épingle à celui d'une lentille. On en trouve aussi, mais moins abondants dans la

muqueuse de l'intestin et de la vessie. Il y avait eu au niveau du grand épiploon une si forte hémorrhagie qu'une assez grande quantité de sang s'était épanchée dans la cavité péritonéale. Le sang est fluide. Nulle part on ne trouve de caillots.

Le myocarde et les valvules du cœur ne présentent pas de modification. La rate est très grosse. Les ganglions mésentériques également ; les reins sont un peu gros, plus friables, plus pâles. Poumons un peu œdémateux. Au niveau des deux lobes inférieurs, foyers de congestion, on trouve également des foyers hémorrhagiques dans les centres nerveux.

Partout où se produisirent des hémorrhagies l'examen histologique démontra qu'il y avait des foyers d'« infiltration diphtérique », caractérisée par la multiplication limitée (en foyers) des noyaux et des cellules du tissu conjonctif.

OBSERVATION XV (MENDEL.)

Mort. — Hémorrhagies capillaires cérébrales.

Enfant de 8 ans. — Angine diphtérique ; paralysie du voile, yeux : parésie du facial à droite. Paralysie des extrémités des membres supérieurs. Mort.

Autopsie. — Macroscopiquement, rien dans le cerveau. Sur les coupes, après fixation au Muller, et coloration au carmin, au niveau des vaisseaux, sur les coupes allant des tubercules quadrijumeaux à l'entrecroisement des pyramides, on trouve que les petites artères et les capillaires sont

gorgés de sang. Souvent on trouve dans les espaces adventices (gaines lymphatiques) de Virchow-Robin, autour des petites artères, des amas de globules blancs et rouges.

Nulle part on ne trouve nettement d'oblitération des vaisseaux. Par contre, on trouve, en grand nombre et en différents points, de petites hémorrhagies capillaires. Les parois vasculaires ne présentent rien d'anormal.

OBSERVATION XVI (D^r MORIN)

Epitaxis. — Purpura. — Mort.

Petite fille de 8 ans, n'était pas bien depuis quelques jours ; elle était fiévreuse, avait mal à la gorge et vomissait. J'examine l'enfant. Température un peu au-dessus de 100° Fahrenheit ; légères taches sur les amygdales. L'enfant ne paraît pas bien malade, le cas est léger et je néglige l'injection du sérum de Roux. Trois jours après je suis appelé à la hâte auprès de cette jeune fille prise d'épistaxis durant déjà 1/2 heure, épistaxis très abondante qui s'est arrêtée d'elle-même au moment où je m'apprêtais à pratiquer le tamponnement des fosses nasales.

Je remarque sur la peau de l'enfant plusieurs taches rouges assez semblables au purpura hémorrhagique, mais pas aussi foncées ; fausses membranes sur les amygdales et le voile du palais ; c'était bien la diphtérie. Injection immédiate de 20 *cmc.* de sérum de Roux. Le lendemain, les membranes s'effacent, l'hémorrhagie ne s'est pas repro-

duite, les taches ont pâli davantage. Tout de même une autre injection est pratiquée, mais l'enfant n'a pu survivre. Le poison diphtérique joint aux conséquences de l'hémorragie ont amené un affaiblissement graduel et la mort a eu lieu dans l'après-midi du 3 mai ».

Le fait que 4 autres enfants dans la même famille ont eu les symptômes de l'angine diphtérique confirme le diagnostic de diphtérie chez le premier cas. Il n'avait pas été fait d'injections préventives, mais tous dès l'apparition des premiers symptômes avaient reçu 20 *cmc.* de sérum avec amélioration immédiate.

OBSERVATION XVII (ELLENBOGEN). — *Wien. med. Blätter.*

**Diphtérie du parynx avec des hémorrhagies
symétriques de la peau et des viscères.**

Femme de 59 ans, mariée; blanchisseuse.

Dans ses antécédents : fièvre typhoïde, mal nourrie, misère physiologique. Entrée à l'hôpital le 18 juillet 1888; malade depuis le 15 juillet, avec fièvre, douleurs dans les extrémités inférieures. Bientôt après apparurent au niveau du membre supérieur droit et du membre inférieur gauche des taches rouge-violet. A l'entrée, aspect cachectique; se plaint de faiblesse et de douleur aux extrémités inférieures et dans les articulations. La main et l'avant-bras droit sont presque froids, il y a une différence marquée de température entre eux et l'avant-bras et la main du côté gauche. Le

pouls, à droite, est à peine perceptible ; à gauche, petit, mou, un peu accéléré ; t. 38°3.

La peau du membre supérieur droit garde l'empreinte du doigt, (gonflement voisin de l'œdème : La pression et les mouvements passifs sont très douloureux.

La peau de la main droite est bleuâtre, et la coloration s'étend jusqu'à une largeur de main au-dessus de l'articulation du poignet où le changement de coloration se confond progressivement avec la teinte normale. Anesthésie douloureuse au niveau des doigts.

Le membre supérieur gauche et les deux membres inférieurs gauches sont œdémateux, principalement autour des deux articulations.

A la face dorsale de l'avant-bras et de la main gauche on trouve des hémorrhagies d'un rouge violet, qui ont environ la largeur d'une paume de main d'enfant et d'un (gulden...) Sous ces hémorrhagies on sent une infiltration dure et douloureuse ; petites pétéchies accompagnées d'infiltration à la face interne des deux pieds.

Au niveau du dos, nombreuses hémorrhagies semblables avec infiltration, mais surtout au niveau du sacrum.

Pas d'ulcérations des gencives. Rien au pœumon. Bruits du cœur très faibles. Urines sanglantes et albumineuses.

19 juillet. — T. matin, 37°6, t. soir, 37°.

Le 20 juillet. — Gonflement de la région du menton avec des hémorrhagies d'un rose rouge du volume d'une lentille ou d'un pois.

Au niveau des pœumons, en arrière, matité ; respiration rude. Sur la paroi abdominale du côté gauche, infiltrations hémorrhagiques du volume d'une lentille. Le gonflement et la grandeur des hémorrhagies augmentent au niveau du membre supérieur gauche.

T. matin, 36°8, t. soir, 38°.

Le 21 juillet. — Au niveau des côtés droits et gauches de l'abdomen ainsi que transversalement dans la région de la ceinture, en avant, hémorrhagies disséminées, du volume d'une lentille.

T. 37°1. Le soir du 21 juillet : les foyers hémorrhagiques s'étendent de façon à former de larges plaques. Hémorrhagies linguales ; langue gonflée et douloureuse. Douleur de la gorge ; dysphagie.

Etat demi-somnolent. T. 37°8.

Le 22 juillet. — Enrouement ; dyspnée.

T. matin, 36°8, soir 37°6. Aux deux bases : râles. Les hémorrhagies, au niveau du bras gauche, ont toujours augmenté.

La main a pris comme à droite, une teinte gris bleu. Au niveau du coude, bulles à contenu séro-hémorrhagique. L'infiltration de la langue a augmenté et la parole est embarrassée. Des deux côtés de la langue, ulcération du volume d'un haricot.

Le voile du palais, mou, est fortement infiltré. T. 37°6. Mort dans la soirée.

Le diagnostic hésitait entre scorbut et maladie de Werloff. Contre le scorbut, il y avait l'absence d'ulcérations de la gencive. Contre la deuxième : les symptômes de thrombose de l'avant bras droit (cette thrombose ne fut d'ailleurs pas vérifiée à l'autopsie).

Autopsie (faite par Paltauf). — Taches sanguines rougêtres à la face dorsale du cadavre ; la peau, sur les côtés de l'abdomen est couverte d'extravasats sanguins, d'un rouge violet. La peau de la main droite est, jusqu'au dessus de la moitié de l'avant-bras droit, violet sombre. Au niveau des doigts et du dos de la main elle est soulevée en vésicules

recouvertes de croûtes, et infiltrée de sang. Au niveau du membre supérieur gauche on trouve des infiltrations sanguines et des extravasats avec formation de bulles.

Dans les voies aériennes, liquide spumeux sanguinolent. Dans la plèvre gauche, quelques cuillerées de sérum clair, citrin : Au niveau du poumon gauche, à la partie postérieure du lobe supérieur, congestion avec foyers lobulaires gris rouges hépatisés. On retrouve des foyers disséminés analogues à gauche. Le reste du tissu est très œdémateux et congestionné.

Dans le péricarde un peu de sérum clair.

Le cœur est petit ; un peu de surcharge graisseuse au niveau du ventricule droit.

Rien aux valvules, ni à l'aorte. Extravasations sanguines diffuses au niveau du revêtement péritonéal d'une anse intestinale.

La muqueuse du pharynx au niveau de sa face postérieure et au niveau de la luette est recouverte d'un enduit assez adhérent, blanc jaunâtre, brunâtre.

La muqueuse de l'œsophage est pâle. Celle des replis arythéno-épiglottiques gonflée, un peu infiltrée, parsemée d'extravasations sanguines bleuâtres. Artères des avant-bras contractées et à parois souples. Les muscles de l'avant-bras droit, surtout les supinateurs, présentent des suffusions sanguines.

Diagnostic. — Adipose du cœur, et généralisée. Pneumonie lobulaire bilatérale. Hémorragies multiples de la peau et des avant-bras avec gangrène commençante des mains ; pharyngite et laryngite.

Dans ce cas, par conséquent, les hémorragies réparties symétriquement étaient combinées à des ulcérations diphtériques du pharynx.

OBSERVATION XVIII (OTTO TREYMANN)

Il s'agit d'un cas de diphtérie moyenne chez un enfant de 3 ans. Après la disparition en une quinzaine de jours, sous l'influence de doses énergiques de sérum, on voit réapparaître les plaques ; on fait une nouvelle injection, et le jour suivant se produit une hématurie accompagnée d'albuminurie, fièvre et éruption morbiliforme ; ces accidents vont en augmentant jusqu'à de l'anurie et disparaissent le 5^e jour.

Remarque. — L'hypothèse d'une intoxication phéniquée n'est pas admissible, et comme la néphrite diphtérique coïncide le plus souvent avec le fastigium de la maladie et se présente très rarement dans la convalescence, Treymann croit devoir attribuer les accidents observés à l'injection du sérum.

OBSERVATION XIX (SCHWALBE)

Il s'agit comme dans le cas de Treymann, d'une néphrite aiguë hémorragique, apparaissant brusquement pendant la convalescence, au 25^e jour de la maladie ; elle dure en tout 7 jours et ne diffère de l'observation de Treymann que par l'absence de l'emploi du sérum.

OBSERVATION XX

(AUERBACH. — 1892. *Deutsch. méd. Woch.*).

Fille de 7 ans, atteinte de néphrite le 5 février. Le 3^e jour les fausses membranes ont disparu, mais la voix devient nasonnée ; pas d'anesthésie du fond de la gorge. Le 12^e jour. affaiblissement, inappétence, vomissements, albuminurie.

Le 14^e jour, œdème du visage.

Le 20^e jour, convulsions généralisées durant 10 minutes ; on admet des convulsions urémiques. La perte de connaissance dure jusqu'au matin suivant ; pouls 120 ; apyrexie, pas de dyspnée, pas de vomissements. Anurie.

Le lendemain, hémip légie gauche complète (sauf le facial supérieur), pas d'hémianesthésie. On note de l'aphasie. L'urine augmente.

Le 23^e jour, anasarque, qui disparaît le 28^e jour, tandis que l'albuminurie cesse. On commence l'électrisation. A partir de la 4^e semaine : amélioration ; à la fin de la 8^e, la malade commence à marcher. A la fin de la 16^e semaine elle quittait l'hôpital. A ce moment, elle traîne encore la jambe gauche, et le bras n'a pas autant de force que celui du côté sain. Au bout de trois semaines, on constate un peu d'atrophie musculaire.

OBSERVATION XXI (in th. mussy)

Purpura au cours d'une diphtérie. — Mort.

Polac René, 5 ans. Passe de la coqueluche à la diphtérie, le 18 juin.

18 juin. — Un exsudat blanc grisâtre commence à apparaître sur la lèvre inférieure.

19 juin. — Les fausses membranes se sont étendues avec une très grande rapidité et ont envahi toute l'arrière gorge. Les ganglions cervicaux sont pris.

20 juin. — Le voile du palais et la luette sont envahis. La température atteint 40°, 5. L'état général de l'enfant est très grave: le teint plombé terveux, l'abattement profond, la respiration pénible, les ganglions du cou volumineux.

L'auscultation du poumon ne révèle rien d'anormal.

Les battements du cœur sont très violents, accompagnés d'ondulation de la paroi, sans que l'on constate aucun souffle d'endocardite.

Au niveau du menton, des joues, aux poignets, aux genoux, on constate la présence d'une éruption discrète formée de petites taches roses, lenticulaires, confluentes par places, ressemblant à de véritables taches purpuriques.

L'éruption pâlit dans la journée, l'enfant succombe le même jour.

Les urines examinées le 19 et le 20, n'ont pas contenu d'albumine.

Autopsie. — On ne constate aucune altération grave d'aucun organe.

Pas de broncho-pneumonie : pas de diphtérie des voies respiratoires.

Le pilier gauche du ventricule gauche présente à la coupe macroscopiquement quelques tractus grisâtres. Cette partie soumise à l'action de l'alcool, puis examinée microscopiquement ne donna aucune altération dans les fibres du cœur à ce niveau.

Bactériologie. — La fausse membrane présente l'association des bacilles de Loeffler en petite quantité avec un très grand nombre de streptocoques.

Le sang cultivé sur sérum n'a donné aucun résultat.

Remarque. — Nous ferons remarquer qu'il n'y a pas eu d'injection de sérum, cette observation datant de 1892. Le purpura est bien dû à la diphtérie elle-même.

OBSERVATION XXII (In. th. MUSSY)

Purpura évoluant au cours d'une broncho-pneumonie et d'une diphtérie. — Mort.

Loffrat Germaine, âgée de 3 ans. Entre salle Archambault le 24 février.

24 février. — Gorge légèrement rouge, quelques râles fins à la base gauche.

25 février. — Foyer net de broncho-pneumonie à la base gauche.

28 février. — Nouveau foyer à la base droite.

4 mars. — Apparition de points blancs, adhérents sur la luette, les amygdales.

5 mars. — Fausses membranes sur les amygdales et la luette. Bacilles de Klebs-Löffler avec streptocoques abondants sur lamettes provenant de l'exsudat.

Pas de ganglions cervicaux, pas d'albumine dans les urines.

6 mars. — Sur les cuisses et les bras, érythème ayant les caractères suivants : ce sont de petites taches pétéchiales, isolées les unes des autres, plus nombreuses et plus rapprochées au niveau des plis articulaires, présentant sur la face postérieure des cuisses et des jambes, près de l'article du genou, une certaine confluence. La grosseur varie d'un grain de mil à une grosse lentille.

Leur contour est nettement circulaire et leur couleur est celle d'une tache purpurique. Elles sont séparées les unes des autres par des intervalles de peau saine. Nulle part la confluence n'était marquée pour former de larges placards.

L'enfant succombe dans la nuit à la broncho-pneumonie.

L'examen du sang pratiqué chez l'enfant au point de vue microbien n'a donné aucun résultat. Aucun micro organisme, ni sur la lamelle, ni sur la culture sur gélose et sérum.

La fausse membrane donne sur la lamelle après culture sur sérum : bacilles de Klebs associés aux streptocoques.

Remarque. — A quoi est dû ici le purpura : au bacille de Klebs et aux streptocoques associés, ou à l'un des deux microbes seulement ?

N'y a-t-il pas eu aussi intervention du pneumocoque, puisqu'en même temps, il y a eu évolution d'une broncho-pneumonie ?

Nous ne savons rien de précis à ce sujet. Il est probable que

ces divers microbes ont agi de concert dans cette grave infection terminée par la mort. Aujourd'hui dans les diverses éruptions qui surviennent au cours de la diphtérie, il y a lieu souvent d'incriminer le sérum : cela est impossible ici puisque le sérum antidiphtérique n'avait pas encore fait son apparition.

OBSERVATION XXIII (P. ROGER 1720)

Epistaxis : Mort

B. Yvonne 3 ans.

Exsudats des amygdales, pharynx : Jetage muco-purulent. Cou proconsulaire.

Pas de phénomènes laryngés.

Hémorrhagies nasales. Haleine fétide.

Mort dans syncope, T. 41°.

Examen bactériologique. — Bacille moyen et staphylocoque.

Autopsie. — Emphysème des deux poumons Epiglote œdématisée.

Ventricule gauche hypertrophié : Le cœur s'est arrêté en systole.

OBSERVATION XXIV (P. ROGER, 743)

Hémorrhagie de la vulve. Mort

B. Jeanne 8 ans.

Malade depuis 4 jours.

Cou proconsulaire, haleine fétide, fond de la gorge recouvert de membranes.

Jetage séro-sanguinolent. Facies plombé.

Sixième jour. — Œdème de la région cervicale. Pouls radial à peine perceptible.

Huitième jour. — Pouls insensible aux radiales. Ecoulement sanguin par la vulve. Albumine.

Neuvième jour. — Battement cardiaques sourds irréguliers.

Dixième jour. — Mort. T. 37°.

Examen bactériologique. — Lœffler pur et quelques chaînettes.

Autopsie. — Sang noir poisseux.

OBSERVATION XXV (P. ROGER 1420)

Hémorrhagies sous-péricardique. Mort

H. Henriette, 6 ans.

Malade depuis trois jours. Toux et voix claire. Pas de phénomènes laryngés.

Enfant très abattue. Lèvres fuligineuses. Halcine fétide. Exsudats pharyngés à aspect sphacélique.

Adénopathie considérable. Pouls faible, fréquent.

Cinquième jour. — Narines pulvérulentes à aspect hémorrhagique. La gorge se déterge. Pouls est défaillant.

Sixième jour. — Répullulation membraneuse : l'enfant se refroidit. Extrémités froides. Mort subite à 11 heures du soir, T. 37° 2.

Examen bactériologique. — Bacille court et staphylocoques.

Autopsie. — Cœur un peu hypertrophié : myocarde hémorrhagique : hémorrhagie de la dimension d'une pièce de 2 francs sur la FA. du ventricule gauche.

Aspect gangréneux du pharynx.

OBSERVATION XXVI (P. ROGER)

Hémorrhagies incessantes par le nez et la bouche.

Mort.

A..., 5 ans.

Malade depuis huit jours : fausses membranes dans la gorge. Teint plombé, yeux cerclés de noir. Tuméfaction énorme des régions parotidiennes et sous-maxillaires, plus accentuée du côté droit.

Peau rouge, érysipélateuse. Cou proconsulaire, asymétrique à prédominance unilatérale.

Amygdales, luette, voile du palais, tapissés d'exsudats sales, infiltrés de sang épanché.

Haleine fétide. Pouls petit, faible, mais régulier.

Albumine en petite quantité, T. 37°, 8.

Neuvième jour. — Augmentation de la tuméfaction, la gorge est saignante.

Légère arythmie.

Suintement sanguinolent, au niveau des muqueuses pharyngées et pituitaires. Pouls imperceptible.

Quelques râles dans la poitrine.

Dixième jour. — Pas d'urine. Légère ondulation du pouls. Lipothymie.

Hémorrhagies incessantes par le nez et la bouche.

Paralysie du voile du palais.

Foyers de râles sous crépitants se sont étendus.

Bruits du cœur sourds mais réguliers.

Onzième jour. — Enfant meurt dans le collapsus en se refroidissant progressivement.

Autopsie. — Exsudats sanguins dans la bouche et le pharynx. Les deux poumons sont remplis d'énormes infarctus.

Sous l'endocarde, sous le péricarde, on note de petites écchymoses. Le cœur droit est mou, flasque, le gauche arrêté en systole.

Les plexus veineux péri-ovariens sont gorgés de sang noir.

Les ganglions cervicaux, les lombo-aortiques sont volumineux et sont le siège d'une infiltration sanguine.

La rate au contraire est petite, sans foyer hémorrhagique.

Foie volumineux, congestionné.

OBSERVATION XXVII (In. th. HENRY, n° 922).

Diphtérie infectieuse. — Streptococcie. — Purpura. —

Autopsie. — Présence du bacille dans les ganglions et dans le bulbe. — Staphylococcie simultanée.

Bamolle (Yvonne), 6 ans, entrée le 13 septembre, à 9 h. du matin.

Début. — Depuis 15 jours enfant abattue, sans appétit ni entrain.

Depuis 9 jours, voix couverte.

Epistaxis très abondante depuis deux jours et qui persiste à l'entrée.

Elat à l'entrée. — Gorge. Fausses membranes grisâtres, épaisses, sanglantes.

Muqueuse, boursouflée, saignante, très rouge et recouverte de sang.

Adénopathie bilatérale avec un peu d'empâtement du tissu cellulaire.

Jetage sanglant.

Toux et voix éteintes ; facies pâle, plombé, pouls petit et très rapide.

Extrémités refroidies, collapsus.

Traitement, 28 cc. de sérum.

14 septembre. — Le collapsus s'accroît, pas d'urine. Mort au milieu de mouvements convulsifs.

Dans les premiers temps de la vie : purpura généralisé, taches ecchymotiques variant d'une lentille à une pièce de 0 fr. 50, sur les membres inférieurs surtout et sur les membres supérieurs ; quelques-unes sur le thorax. Taches purpuriques dans l'intervalle.

Examen bactériologique à l'entrée. — Gorge : sérum, bacille diphtérique très abondant, quelques chaînettes de streptocoques. Agar : petit streptocoque très abondant, beaucoup de bacilles diphtériques.

Ensemencement de la sérosité nasale sanguinolente : sérum et agar, même résultat que pour la gorge.

Autopsie. — Sur tout le corps, on constate la présence de nombreuses taches ecchymotiques variant d'une lentille à une pièce de 0 fr. 50 surtout sur les membres, au niveau du thorax, où il existe une suffusion sanguine assez étendue. On trouve ces mêmes taches sur le cœur, sur l'aorte et dans le poulmon.

L'aspect du larynx a le même aspect que celui constaté dans le pharynx pendant la vie.

La trachée est simplement vascularisée.

Le poumon est sain avec des taches ecchymotiques nombreuses, le parenchyme est indemne.

Adénopathie bronchique, rouge violacée.

Adénopathies le long du nerf phrénique.

Foie gros, taches blanches.

Reins pâles.

Capsules surrénales normales.

Sang du cœur. — Agar : colonies nettes de staphylocoques blancs.

Sang du cœur. — Colonies fines de streptocoque.

Rate. — Sérum : culture abondante, bacille diphtérique.

Rate. — Agar : bacille diphtérique.

Bouillon : bacille diphtérique streptocoque.

OBSERVATION XXVIII (N° 960. In. Th. HENRY).

Bécuman (Auguste), 10 ans entré le 4 octobre à onze heures du matin : Amygdales énormes, recouvertes de fausses membranes épaisses et noirâtres, recouvrant le voile du palais, et le fond du pharynx. Luette en battant de cloche, énorme, encapuchonnée de fausses membranes.

Muqueuse, fongueuse, enflammée saignante.

Haleine fétide.

Infiltration œdémateuse du cou à gauche au milieu de laquelle, on distingue quelques ganglions. Jetage nasal, séro-sanguinolent.

Larynx indemne.

Herpès labial.

Prostration, teint terreux, plombé. Pouls extrêmement petit, 90 pulsations.

Anurie, traitement : 20 centimètres cubes de sérum.

Eruption purpurique des cuisses. Pouls 90 pulsations, un peu inégal.

10 centimètres cube de sérum.

Le soir le pouls est à 150. Même état de la gorge, épistaxis et suintement sanguin pharyngé abondant.

Le 6 octobre. — Etat putrilagineux de la gorge ; érosions de la muqueuse au niveau de l'amygdale, persistance de l'aspect antérieur, un peu de rougeur érythémateuse du cou.

Le purpura s'est généralisé. Erythème purpurique autour des points d'innoculation du sérum. Pouls : 83 pulsations.

Quelques gouttes d'albuminurie recueillies renferment des flots d'albumine.

Traitement, — Lavage de gorge, injections de caféine, injection de sérum artificiel

Le 7 octobre. — L'enfant, qui est de plus en plus prostré, meurt subitement pendant le lavage, de syncope.

Examen bactériologique à l'entrée. Gorge :

1° Fausse membrane : sérum, bacille diphtérique abondant, petits streptocoques et diplocoques abondants. Agar même streptocoque ; leptotrix très abondant.

2° Ensemencement de la muqueuse après grattage : même résultat.

3° Jetage nasal : bacille diphtérique, streptocoque et itaphylocoque.

Un nouvel ensemencement du jetage le jour suivant donne le même résultat avec, en plus, un bacille décoloré par le Gram (*bacterium coli*?).

Autopsie. — La rate et le sang de la veine cave sont emmenés la veille de l'autopsie qui a lieu quarante-huit heures après la mort.

Ganglions carotidiens volumineux.

Larynx et pharynx garnis de débris putrilagineux qui se continuent dans la trachée.

Poumons présentant de nombreuses ecchymoses correspondant à la coupe à de petits noyaux de la taille d'un pois à une noisette, ces noyaux sont hémorrhagiques.

Cœur. — Graisse le long des sillons interventriculaires et auriculo-ventriculaire, plaques blanches formant léger relief sur la valvule mitrale et l'aorte.

Liquide péricardique assez abondant.

Rate. — Hypertrophiée, congestionnée, molle.

Reins. — Gros, lisses, atteints de néphrite. Capsule surrénale droite un peu grosse, légères ecchymoses.

Centres nerveux très congestionnés.

Taches ecchymotiques disséminées sur toute la surface du corps.

Hémorrhagies sous-cutanées au niveau des piqûres de sérum.

Examen bactériologique. — 1° *Poumons* ecchymoses pulmonaires à gauche : Sérum : bacille diphtérique ; streptocoque.

Agar : Streptocoque.

Bouillon : Bacille diphtérique ; streptocoque.

b) droit. — Même résultat.

2° *Rate.* — Stérile malgré un large ensemencement.

OBSERVATION XXIX (In th. GUYOTTE II 1987) (Résumée)

**Abcès péripharyngien. Angine diphtérique secondaire
Broncho-pneumonie secondaire.**

Livet Marie, deux ans et demi. Entrée à l'hôpital le 5 octobre à 5 h. du soir.

Soignée en ville pour un abcès de la gorge; la dyspnée augmentant on amène d'urgence l'enfant à l'hôpital. Depuis deux jours l'enfant était souffrante. A son entrée est dans un état de prostration avancé, le corps couvert de nombreuses ecchymoses. Cou très empâté, visage cyanosé. A l'examen de la gorge, il sort du pus abondant. Le toucher fait percevoir, sur le fond de la gorge, une petite tumeur fluctuante située en arrière du larynx. De plus l'amygdale droite fait saillie, car elle est repoussée vers la ligne médiane par une collection péri-amygdalienne.

Ouverture de cet abcès et ouverture de la poche pharyngienne. Il en sort du pus en quantité, pus fétide, épais. L'enfant ne respire plus. Trachéotomie, respiration artificielle, bains sinapisés.

16 octobre. — Difficulté de la déglutition, membranes blanches en fragments sur les deux amygdales. L'empatement n'existe que sur la partie latérale du cou. Pus fétide.

Lavements alimentaires, sérum artificiel. Pâleur.

En ce moment l'ensemencement ne donne que du streptocoque et du staphylocoque.

17 octobre. — Passage en chirurgie. On enlève la canule.
Lavements nutritifs.

20 octobre. — Fausses membranes autour de l'incision
de l'amygdale. Muco-pus abondant.

Dyspnée, grincement des dents.

21 octobre. — Sur sérum : streptocoque et bacille diphté-
rique. Sur agar : streptocoque.

23 octobre. — Fausses membranes sur l'amygdale gauche.
Réensemencement donne du bacille diphtérique et du sta-
phylocoque. Pouls très fréquent. Dyspnée.

25 octobre. — Mêmes phénomènes plus accusés.

Matité aux deux bases des poumons. Râles sous-crêpi-
tants. Mouvements respiratoires : 100. Asphyxie et mort à
midi.

Autopsie. — Partie postérieure de l'œsophage est noirâtre
et dans tissus cellulaire se trouve collection purulente.

Larynx normal. Poumon emphysémateux à partie anté-
rieure, congestionnés et partie postérieure. Noyaux de bron-
cho-pneumonie dans poumon gauche

Reins gros blancs, dégénérés ; cœur et foie grassex.
Rate ecchymotique à la surface et congestionnée à sa
coupe.

Examen bactériologique.

1^o *Sang du cœur.* — Sérum : streptocoque ; Staphylocoque.

Agar : streptocoque ;

Bouillon ; staphylocoque.

2^o *Rate.* — Sérum : staphylocoque abondant ; streptoco-
que rare.

Agar : staphylocoque abondant ;

Bouillon : streptocoque rare.

OBSERVATION XXX

Hémorrhagie de la plaie de trachéotomie, se reproduisant et en disproportion avec la lésion. Mort.

Gustave M..., enfant de 2 ans 1/4. Entré le 11 août, mort le 27 août 1890. Diphthérie pharyngée. Trachéotomie. Néphrite. Mort par hémorrhagie.

Etat à l'entrée : enfant robuste. Fausses membranes à la gorge. Enrouement peu accusé. Nez intact. Pas de toux. Râles de bronchite au niveau des poumons.

Bruits du cœur normaux. Pas d'albumine.

Le 15 août. — Les fausses membranes sont disparues.

Le 18 août. — La température monte.

Le 19. — Elle est à 39°,6. Enrouement, toux, dyspnée, stridor. Le soir trachéotomie inférieure.

Le 21 août. — La température baisse. Etat général bon. Albumine dans les urines. La plaie de la trachéotomie et son voisinage sont infiltrés. Ganglions angulo-maxillaires tuméfiés.

22 août. — L'infiltration du cou augmente coloration rouge bleuâtre des parties enflammées.

Enveloppement au sublimé.

23 août. — L'infiltration ne s'est pas étendue, Albuminurie persiste ; dans le dépôt des urines, quelques cylindres épithéliaux et granuleux.

25 août. — Après cautérisation des bords de la plaie au nitrate d'argent, les fausses membranes qui existaient à ce niveau se sont détachées, le gonflement et l'ordène du voisinage ont notablement diminué. Dans l'après-midi l'enfant crache du sang couleur sombre à l'état fluide et coagulé. Dans la pensée qu'on est en présence d'une ulcération du décubitus la canule est retirée. Le soir, dyspnée qui cesse après avoir retiré les caillots sanguins qui bouchaient la plaie trachéale.

26 août. — Les crachements du sang se reproduisirent quoique avec moins d'intensité. Gonflement des bords de la plaie, de leur voisinage et des ganglions sous-maxillaires. Le soir forte hémorrhagie venant de la trachée.

Le 27 août. — Retour de l'hémorrhagie, apnée, respiration artificielle. Mort.

A l'autopsie. Diphtérie du pharynx et du larynx. Diphtérie de la plaie trachéale. Atelectasie des lobes inférieurs des 2 poumons. Tuméfaction de la rate. Néphrite parenchymateuse. Pas d'ulcération de décubitus au niveau de la trachée ; au niveau des grosses bronches, oblitération par caillots sanguins.

CONCLUSIONS

1° La diphtérie peut se présenter, dans le cours de son évolution, sous des formes cliniques variées. L'une d'elles se caractérise par une tendance spéciale de l'organisme à faire des hémorrhagies multiples et quelquefois abondantes de la peau (ecchymoses, purpura), des muqueuses (épistaxis, hémorrhagies de la vulve, des lèvres, etc), et des organes (hémorrhagie cérébrale, hématomèse, hématurie, mœlena.)

2° La forme hémorrhagique est toujours une forme grave. Les phénomènes locaux et généraux se font remarquer par leur extrême intensité.

Dans presque tous les cas, on a à déplorer une terminaison fatale.

3° Ces formes hémorrhagiques se rencontrent surtout dans les épidémies ; elles sont rares en temps ordinaire.

4° Tous les organes sont le siège d'une dilatation

vasculaire intense et beaucoup, parmi eux, présentent des foyers hémorrhagiques.

5° Ces hémorrhagies qu'on observe pendant la vie comme à l'autopsie sont le fait de plusieurs facteurs :

(A) de la toxine particulièrement active qui amène une vaso-dilatation allant jusqu'à l'hémorrhagie.

(B) d'un état particulier de ses produits toxiques qui dans certains cas peuvent agir sur le sang par des propriétés hémolytiques par exemple.

(C) Ces hémorrhagies sont favorisées par la présence de microbes associés qui agissent et par eux-mêmes (embolies microbiennes) et par leur sécrétions (toxine et hémolysine des streptocoques et des staphylocoques).

6° En présence d'un cas de diphtérie hémorrhagique il faut instituer immédiatement un traitement intensif par le sérum antidiphtérique ; faire le traitement approprié des hémorrhagies : chlorure de calcium) etc. Donner des toniques du cœur et obtenir l'immobilisation du malade.

Vu : le Président de la thèse,
CHANTEMESSSE

Vu : le Doyen,
DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- ABT. — *Pediatrics*, N. Y. IX, 19-25, 1900.
- AUERBACH. — *Deutsch. méd. Woch*, n° 8, p. 165.
- AUSTEN ET COGILL. — *Brit. méd. journ.* 30 mars 1895.
- BARBIER. — *Bull. soc. pédiatries* 1901 231-243.
- *Annales de méd. et de chirurgie infant.* 1902-VI, 581-590.
- *Presse méd.* 1896
- *Soc. de biol.* 24 juin 1893.
- *Gaz. méd.* 30 sept. 1893-1897.
- *Revue mensuelle des mal. de l'enf.* 1902-XX, 348.
- *Manuel de médecine.*
- *Arch. de méd. copcr.* III, 3-1891.
- *Arch. de méd.* 3 p. 361.
- BARBIER, LOBLIGEIOIS, SIMONIN, WIDAL. — *Gaz. hebd. de méd. et chir.* 1901, XL-VIII. 48.
- BARBIER ET TOLLEMER. — *Soc. méd. hop.* 29 oct. 1897.
- BARBIER ET ULLMANN. — *Broch. Paris* 1898. Idées personnelles de Barbier sur la diphtérie.
- BORDET. — *Congrès de Paris.* 1900.
- BARDACH. — (*Ann. de l'Inst. Pasteur.* IX-I).
- SAINT-BARTHOLOM. — *S. posp. Report* XXIII p. 13 1897.
- BASH. — *Jahrb. par Kinlorkeilk.*
- BAYEUX. — *Th. de Paris* 1894.
- BEAUPOIL. — *Mém. de l'Acad. de méd.* 1875.
- BEHREND. — *Arch. J. Kind* XVII, 5 et 6 1895.

- BERNHEIM. — Berlin, Klin, Woch n° 42, 1895.
— Zeitschrift. J. Hyg. XVIII, 1895.
— Hyg. Roudchau, v. n° 9, 1895.
- BERNHEIM ET REICHE. — Centr. J. inu. méd. 3. 1895.
- BESREDKA. — Ann. de l'Inst. Past. n° 5, p. 305, mai 1898.
France médic. 16 juillet.
- BEZANÇON ET LALLÉ. — Soc. de biol. 1898, 541-543.
- BIANCHI ET MARIOTTI. — Wicz. méd. Press 1894.
- BIERNACKI. — Brit. M. J. London 1-190-191 1900, 1 tableau.
- BILLINGS. — Médic. Record, 1896.
- BINAUT. — Th. de Paris 1887.
- BLASI ET RUSSO TRAVALI. — Ann. de l'Inst. Pasteur n° 7
juillet 1896.
- BONNEFIN. — J. de méd. de Paris, 1900 2 s. XI (245, 249).
- BONNIÉ. — Th. de Paris 1895.
- BORDES. — Mém. et bul. soc. de méd. et chir. de Bordeaux
1900-280-282.
- BOSTON. — Médic. Journ. 1894, 17 février.
— Médic. Journ. 9 mai 1895.
- BOUCHARD. — Arch. et Physiol. IV. 1-2.
- BOURGES. — In-16-1892.
— Art. in. Manuel de Médecine.
- BRETONNEAU. — Lettres, Arch. génér. de méd. 1855.
- BULH. — Zeitschr. f. biol. 1867-3-5-354.
— Zeit fur Klin, méd. XXI p. 567-1897.
- CANTAGUZÈNE. — Ann. de l'Inst. Pasteur, 1900.
- CASTELINO. — Gaz degli Osped. Napoli., 1891.
- CHANTEMESSE. — Bull. et mém. soc. méd. hôp., 1901, 31,
XVIII, 511-512.

- CHANTEMESSE ET LAMY. — Arch. de phys., 1897, p. 555.
- CHANEL. — Th. de Lyon, 1880.
- CHARRIN. — Soc. de biol., 7 mai 1892, t. IV.
- Soc. de biol., 11 janvier 1895, 9^e t. p. 403.
- Soc. de biol., 15 juillet 1893, t. V, 9^e p. 71, 62.
- CHAUVEAU. — Jour. de méd. int., 1900, n^o 5, p. 856.
- CLAUDE. — Th. de Paris, 1897.
- CNOPE. — Münch, méd. Woch, 24 déc. 1896.
- COBLETT. — Ann. Inst. Past., XI, p. 251.
- CORIVEAUD. — Journ. de méd. de Bordeaux, 1900, XXX
(611-615).
- COURMONT ET DOYON. — Sem. méd., 26 août, 1892.
- COURMONT. — Soc. de biol., 2 février 1895. D. II p. 80.
- Arch. de phys. VII, p. 252, 1895.
- Arch. des phys. VII, p. 484, 1825.
- COURMONT, DOYON ET PAVIOT. — Arch. des phys. VII,
p. 687, 1897.
- DAVIS. — Albany-Mann. 1901. XXII, 499-503.
- DEBIEF ET BRULHL. — Arch. physio.
- DECHAMBRE. — Dict.
- DEGUY. — Bull. soc. méd. hôp. n^o 3 Paris, 1902, p. 143-173.
- DEGUY ET LEGROS. — Bull. et mém. soc. méd. des hôp.,
1902-31, XIX, 465.
- DIEULAFOY. — Manuel de pathologie. Int. t. I.
- DIXON ET WAHAM. — 1894. Jour. méd. amer. 2 décembre.
- 1894. Jour. méd. amer., p. ar.
- DOMINICI. — Arch. de méd. exp., 1882. Novembre.
- DONAGGIO. — Rev. et pathol., III, p. 246.
- DREYER. — Zeitschrit für Hygienn., 1901.
- DUFOUR. — Th. Paris, 24 mars 1898.
- DUMAS. — Th. Paris, 1898.

DYCE DUCKWORTH. — 1898. Saint Bartholom. XXIII, p. 13
1887. Posp. report.

EËGENBRODT. — Deut. tiertelj. f. œff. Gesnud XXV, p. 517,
juillet.

ELLENBOGEN. — Wien, méd. Blatter, n° 32, 1889.

ENGEL. — Deutsch, méd. Woch, février 1897.

ENRIQUEZ et HALLION.

— Soc. de biologie, 23 déc. 1893.

— Arch. de Phys., X, p. 393, 1898.

— Arch. de Phys., p. 515, 1895.

— Soc. de biol., 15 janvier 1898.

— Arch. de Phys., 26 décembre 1894.

D'ESPINE et PICOT.

— Manuel des maladies de l'enfance, 1899.

FEIGE. — Thérop, Moual, juin 1895.

FIANEY. — Méd. times, N. Y. XXX, 27.

FROMAGER. — Allg. Wien, méd., 1900, XLV, p. 351.

FIENCK. — Zeit. f. Hyg. XVI, p. 465, 1895.

— Hyg. Rundschau, IV, p. 977.

GALUGARÉANU. — Soc. de biol., 1901.

GAUDY. — Th. de Paris, 1897-98.

GAUTHIER. — Th. de Paris, 1895.

GEES. — Syst. of. méd.

J. GIRARD.)
P. GIRARD.) Th. de Paris, 1902.

GIRODE. — Rev. de méd., janvier 1891.

GIROUX. — Th. de Paris, 1903.

GLATARD. — Th. de Paris, 1902.

GODFREY. — An. méd. (Philadelphie) IV, 544, 1902.

GOODALL. — Guy's hop. Reports, 4, p. 91, 1895.

- GRANCHER. — Traité des m. de l'enfant.
Bull. méd., 14 mars 1897.
- GRANCHER et BOULLOCHE. — In. Brouardel et Gilbert (Traité de médecine).
- GRENHOU. — Trans. of the path. Soc., 1863.
- GUILLEMAUT. — J. de clin. inf., juin 1897.
- Gaz. des Hop., 8 juin 1897
- GUINOCHET. — Arch. de méd. expér. IV, 4, 1893.
- GUYOTTE. — Th. de Paris 1898.
- HENRY. — Th. de Paris, 1898.
- HERVIEUX. — Th. d'agrégation, 1860.
- HERMANN. — N. Y. méd. Journ. LXXI, p. 840, 1900.
- HIBBARD. — Boston. Med. and surg. Journ., août, 19.
CXXXVII, n. 8, p. 177, 1897.
- HILL. — Lancet, 12 sept. 1897.
- HOWARD. — Amer. Journ. of. the Science, décembre 1894.
- HUTINEL. — Soc. méd. des hôp.
- JACKSON. — Journ. of. Amer. méd. Ass., 6 avril 1888.
- JONES. — Méd. News, 22 octobre 1893.
- JOSIAS et TOLLEMER. — Etude de la diphtérie à Bretonn.
— Bull. Ac. de méd., 1902, 31, XLVIII, 215.
- KORANGI. — Ungar Arch. f. méd., 1894.
- KUHMAN. — Zeit. fur Klin. méd. XXXI, p. 567, 1897.
- LABOULBÈNE. — Thèse de Paris, 1861.
- LAMBERT-JACK. — Bul. de méd. Journ. II. 1898.
- LEGROS. — Th. de Paris, 1902.
- LEINER. — Wien-Klin-Woch, 1901, XIV, p. 1001.
- LEMOINE. — Soc. méd. des hôp., 25 juin 1897.
- LETULLE. — Comptes-rendus de l'Acad. de sciences, 18 juin
1888, t. CVI, p. 1752.
- Bull. et mém., soc. méd. des hôp., 10 août 1888
p. 360.

- LOBLIGEOIS. — Bull. soc. péd., 1901, III.
- LOVERETT. — Phil. M. J. VI, 510, 511. 1900.
- H. MARTIN. — Révue de méd., 1881, p. 369.
- — — 1883. p. 83.
- MALASSEZ. — Soc. de biol., 1897.
- MANICATIDE. — Rev. des mal. de l'enf., octob. 1896
p. 465.
- MARCANO. — I. de phys. et path. gén., sept. 1899.
- MARFAN. — Soc. méd. des hôpit., 11 juillet 1902.
- Ann. méd. et chir., 1902, VI, p. 541.
- Gaz. des mal. inf., 1902, IV, p. 297.
- L. MARTIN. — Ann. de l'Inst. Past., 1792, IV. n° 5.
- Ann. de l'Inst. Past., 1894, n° 7.
- L. MARTIN et CHAILLOU. — Ann. de l'Inst. Past., 1894.
- MENDEL. — Berl. Klin. Woch. 2. nov. 1894.
- MÉRY. — Bull. et mém. soc. méd. hôp., 3 s., 1900, XVIII,
p. 659.
- MÉTIN. — Ann. de l'Inst. Past., 1898.
- MOLINÉ. — Th. de Paris, 1902.
- MORAX et ELMASSIAN. — Ann. de l'Inst. Past., XII, p. 210.
- MOREL. — Th. de Paris, 489.
- MORIN. — Bull. méd. Québec, II, 1901.
- MOULINIER. — Th. de Bordeaux. 1898.
- NOLF. — Ann. Inst. Past., 1900, p. 492.
- Ann. Inst. Past., 1900, p. 656.
- NOWAK. — Cent. f. Bakter, XIX; p. 982, 1897.
- PARIS et SALOMON. — Soc. biol., avril, 1903.
- PARK. — Méd. Rev. N. Y., 1893.
- PAGE. — Times and register, 6 juin, 1892.
- PETIT. — Revue des mal. de l'enf., fév. 1897.
- POUSSON. — Bull. soc. chir., XXIV, p. 590.

- RAULIN. — Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux, 1900, XXI.
- ROCHÉ. — Th. Paris, 1896.
- P. ROGER. — Th. Paris, 1896.
- RICHARDIÈRE. — Soc. méd. des hôp., 15 avril, 1897.
- ROUX et MARTIN. — Ann. de l'Inst. Past., 1894
- ROUX et YERSIN. — Ann. de l'Inst. Past., 1888, 1889, 1898, 1890 (IV).
- RUCHUAU. — Zeit. f. Klin., méd., XXXI, 567.
- SCHWALTZ. — Jafal. f. Kind, XLV, 89.
- SCHNEIDER. — XII, n° 9, p. 289, 1892-1893. Cent.f. Balter. u. Vanant, XIII, n° 9, p. 289.
- SEINMANN. — Inauf. Dissect. Kiel, 1890.
- SEVESTRE et MARTIN. — Traité des mal. de l'enfance. T. I.
- Soc. méd. des hôp., 2 mai 1891.
 - Soc. méd. des hôp., 19 juin 1895.
 - Soc. méd. des hôp., 9 juillet 1896.
 - Soc. méd. des hôp., 5 nov. 1896.
 - Soc. méd. des hôp., 29 avril 1897.
 - Bull. méd., 8 sept. 1896.
 - Congrès de Moscou.
 - Méd. Moderne, 1900, XI, p. 196.
- STÉFENS et PARFITT. — Lond. path. soc., 2 février 1897.
- J. of. pathol. and bacter., IV, p. 424.
- TALAMON. — Bull. soc. ava., 1879, p. 180.
- TESSIER et GUINARD. — Arch. de méd. expér. 1897.
- TONGE-SMITH. — Lancet, 14 déc. 1890,
- VAQUEZ. — Congrès de Paris, 1900.
- VARIOT. — La diphtérie et la sérothérapie, Paris 1898.
- Journ. clin. infant. 16 mai 1895.
 - Journal. clin. infant. 5 août 1897.
 - Soc. méd. hôp. 4 déc. 1897.

